TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN AN RATTEN ÜBER DIE NEPHROTOXIZITÄT DES SAUREN ROSSKASTANIEN-SAPONINS AESCIN

Jürgen Dressler

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552314_0071

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. G. Heberer

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN AN RATTEN ÜBER DIE NEPHROTOXIZITÄT DES SAUREN ROSSKASTANIEN-SAPONINS AESCIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jürgen Dressler
aus
München

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. K. Wilhelm
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. G. Heberer
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28. 2. 1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung und theoretische Voraussetzungen	
1.1.	Allgemeines	1
1.1.1.	Veröffentlichungen	
1.1.2.	Nephrotoxizität	2
1.1.3.	Zielsetzung	3
1.2.	Das therapeutische Prinzip	4
1.2.1.	Aufklärung des Wirkstoffes	
1.2.1.1.	Anaphylaktoides Pfotenödem der Ratte	
1.2.1.2.	Petechientest der Ratte	5
1.2.1.3.	Andere Versuche	
1.2.2.	Wirkungsmechanismus	
1.2.3.	Abbau und Ausscheidung	7
1.2.4.	Toxikologie	
1.2.5.	Indikation	
2.	Experimenteller Teil	8
2.1.	Versuchsanordnung	
2.1.1.	Fragestellung	
2.1.2.	Elemente der Versuchsanordnung	
2.1.2.1.	Modell der eingeschränkten Nierenfunktion	
2.1.2.2.	Dosisabhängigkeit	10
2.1.2.3.	Zeitlicher Verlauf	11
2.1.2.4.	Übersicht über die Elemente der Versuchsanordnung	13
2.1.3.	Ergänzungen in der Versuchsanordnung	
2.1.3.1.	Gruppe Kumulation	
2.1.3.2.	Gruppe i.m.	
2.1.4.	Zur Nomenklatur	14
	Tab. 1 Übersicht über die Versuche zur Nephrotoxizität von Aescin	15
2.1.5.	Untersuchungsparameter	16
2.2.	Versuchsdurchführung	17
2.2.1.	Haltung der Versuchstiere	
2.2.2.	Körpergewichte	

		Seite
2.2.3.	Realdosierungen (Tab. 2)	18
2.2.4.	Allgemeiner Ablauf der Versuche	19
2.2.5.	Operationstechnik	20
2.2.5.1.	Kontrolle	
2.2.5.2.	Scheinoperation	
2.2.5.3.	Heminephrektomie	21
2.2.5.4.	2/3-Resektion	22
2.2.5.5.	5/6-Resektion	
2.2.6.	Applikation	
2.2.6.1.	Über die Penisvene	23
2.2.6.2.	Über die Jugularvene	
2.2.6.3.	intramuskuläre Applikation	
2.2.7.	Narkose	
2.2.8.	Gewinnung und Verarbeitung des Untersuchungsmaterials	
2.2.8.1.	Histologie	24
2.2.8.2.	Klinische Chemie	25
2.2.9.	Statistik	26
2.3.	Versuchsergebnisse	29
2.3.1.	Verläufe der klin.-chem. Parameter nach Vorbehandlung ohne Aescinapplikation	
2.3.1.1.	Harnstoff-N	
2.3.1.2.	Kreatinin	30
2.3.1.3.	Kalium	31
2.3.2.	Verläufe der klin.-chem. Parameter nach Vorbehandlung und Aescinapplikation	33
2.3.2.1.	Harnstoff-N Graphik 2 - 11	35
2.3.2.2.	Kreatinin Graphik 12 - 21	43
2.3.2.3.	Kalium Graphik 22 - 31	53
2.3.3.	Histologie	63
2.3.3.1.	Übersicht über die einzelnen histologischen Befunde, nicht-quantitative Registrierung Graphik 32 - 38	64
2.3.3.2.	Kumulation	73
2.3.3.3.	Histologie der i.m. Injektionen Graphik 41	

		Seite
2.3.4.	Absterberaten	75
2.3.4.1.	Graphik 42 - 47	77
2.3.4.2.	Dosis-Letalitätskurven Tab. 3 Graphik 48 und 49	80 81
2.3.5.	Übersicht über die wichtigsten statistischen Ergebnisse	84
2.3.5.1.	klin.-chem. Parameter	
2.3.5.2.	histologische Befunde	85
3.	Diskussion	87
4.	Zusammenfassung	94
5.	Anhang (Tabellen und Graphiken)	95
5.1.	Detaillierte Aufstellung der Versuche zur Nephrotoxizität. Tab. 4 - 11	95
5.2.	numerisch erfaßbare Parameter (Gewicht, Harnstoff-N, Kreatinin, Kalium, Überlebenszeit) Tab. 12 - 40	102
5.2.1.	Mittelwerte und Standardabweichung der klin.-chem. Parameter. Tab. 41 - 44	128
5.3.	Histologische Befunde Graphik 50 - 74	132
5.4.	Ergebnisse der von IFNS durchgeführten Untersuchungen. Tab. 45 - 67	157
6.	Literatur	179
7.	Lebenslauf	

1. Einleitung und theoretische Voraussetzungen

1.1. Allgemeines

Oedeme operativer, traumatischer und entzündlicher Genese sind Reaktionen betroffener Gewebebezirke, die in den allermeisten Fällen zu erheblichen Beeinträchtigungen der Wundheilung und des Wohlbefindens der Patienten führen.

Die zur Therapie und Prophylaxe des Oedems eingesetzten Pharmaka mit antiexsudativer bzw. (allgemein) antiphlogistischer Wirkung wie Pyrazolonderivate (Phenylbutazon) und Corticoide haben Nebenwirkungen, die eine allgemeine Anwendung bei Oedembildung problematisch erscheinen lassen.

Nach der Aufklärung des Wirkstoffes in Roßkastanienextrakten durch Lorenz und Marek im Jahre 1960 (19) und dem Nachweis der antioedematösenWirkung von Aescin+ (19) schien ein Weg gefunden, Oedeme wirksam und problemlos bekämpfen zu können.

1.1.1. Veröffentlichungen

Nach den grundlegenden Arbeiten von Lorenz und Marek (19), Patt und Winkler (24), Vogel und Uebel (37) und Uebel und Patt (35) erschienen zwischen 1960 und jetzt neben Arbeiten über Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik des Aescin eine Vielzahl von Erfahrungsberichten aus Kliniken, an denen Aescin mit sehr gutem Erfolg als antiinflammatorisches und (speziell) antioedematöses Therapeutikum eingesetzt wird. Nur wenige Autoren berichten über (gut beherrschbare) Nebenwirkungen (vor allem gastrointestinale) geringer Häufigkeit.

Besonders hingewiesen sei auf die Arbeit von Makrigiannis und Gaca: Ein neuer Weg zur Behandlung des Ureterverschlusses durch Harnsäuresteine (20), deren Autoren trotz einer höheren Dosie-

---

+Reparil^{R}. Hersteller: Fa. Madaus, Köln.

rung als vom Hersteller empfohlen, bei den jeweiligen Nierenfunktionsprüfungen keine pathologischen Kreatinin- und Harnstoff-N-Werte feststellten.

In diesem Zusammenhang ist vor allem auf die Veröffentlichung von Wilhelm und Feldmeier: Postoperative und posttraumatische Oedemprophylaxe und -therapie (39) aufmerksam zu machen, in der Aescin auf seine Nierenverträglichkeit geprüft wurde. Eine Beeinträchtigung der Gesamtnierenfunktion konnte nicht festgestellt werden, Untersuchungsparameter waren Harnstoff in Urin und Serum, Kreatinin im Serum, Kreatinin-Clearance, Eiweiß im Urin, Harnosmolarität und Blut- und Urinzucker; sämtliche ermittelten Werte lagen im Normbereich.

1.1.2. Nephrotoxizität

In der Mitteilung zur Toxikologie des Wirkstoffes (Aescin) (35) fanden Uebel und Patt bei Tierversuchen die stärksten Veränderungen durch akute i.v.-Vergiftung in der Niere. Diese Veränderungen traten in Form der sogenannten Hämolyse- oder Chromoproteinniere auf und sind Zeichen einer massiven Hämolyse. Die angewandte Dosis betrug bei Ratten 10 - 15 mg/kg Körpergewicht, wurde i.v. appliziert und führte nach längstens 25 Stunden zum Tode der Versuchstiere.

Weiterhin stellen die Autoren in der gleichen Mitteilung fest, daß die (mit dem therapeutischen Effekt gekoppelte) intravitale Hämolyse bei Kaninchen bis zu einer Dosis von 0.5 mg/kg Körpergewicht vernachlässigt werden kann.

Bei ersten orientierenden Versuchen am Menschen konnte nach Applikation von 2 mg Aescin (das entspricht etwa 0.03 mg/kg Körpergewicht) auch 1 Minute nach Applikation keine hämolysierende Wirkung mehr nachgewiesen werden. Unter den heute angewendeten Maximaldosierungen von 10 mg pro Einzeldosis und 20 mg pro die bei Erwachsenen bzw. 0.1 mg/kg bei Säuglingen und Kleinkindern bis zu 3 Jahren (Tagesmaximaldosis) bzw. 0.2 mg/kg pro die bei Kindern von 3 - 10 Jahren wurden keine nennenswerten Nebenwir-

kungen erkennbar (Vogel, Marek, Oertner: Untersuchungen zum Mechanismus der therapeutischen und toxischen Wirkung des Roßkastanien-Saponins Aescin) (1970) (36).

Im deutschen Ärzteblatt (71 (1974) 2315) macht die Arneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft auf 108 Fälle von Nierenfunktionsstörungen bis zum akuten Nierenversagen, teils mit tödlichem Ausgang, aufmerksam, bei denen ein Zusammenhang mit postoperativ intravenös appliziertem beta-Aescin in Form des Reparil^{R} nicht auszuschließen war. Es handelte sich zumeist um Kinder. In allen Fällen war die oben genannte, erst im Februar 1974 empfohlene Dosisbegrenzung überschritten worden.

In der Zwischenzeit erschienen weitere Berichte über Nierenversagen, bei denen Überdosierung von Reparil^{R} zur Diskussion steht (4, 9, 13, 14).

1.1.3. Zielsetzung

Die routinemäßige Anwendung von beta-Aescin zur Prophylaxe und Therapie posttraumatischer und postoperativer Schwellungszustände an einigen Abteilungen der Chirurgischen Universitätsklinik München ließ es auf Grund der oben genannten Berichte sinnvoll erscheinen, die damit umrissene Problematik am Tierexperiment zu durchleuchten.

Ziel dieser Arbeit ist es nun, festzustellen, ob und inweiweit an Rattennieren Veränderungen auftreten, wenn beta-Aescin intravenös appliziert wird.

Besondere Aufmerksamkeit liegt hierbei auf den Gruppen von Versuchstieren mit vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung, welch letztere wir in zwei verschiedenen Schweregraden experimentell herstellten.

1.2. Das therapeutische Prinzip

Sowohl die exsudations- und oedemhemmende als auch die fragilitätsvermindernde Wirkung von Roßkastanienextrakten ist seit langem bekannt und wird therapeutisch genutzt.

1.2.1. Aufklärung des Wirkstoffes

Lorenz und Marek gelang es 1960 den Stoff zu identifizieren, der in den oben genannten Extrakten therapeutisch wirksam ist (19). Es handelt sich um das saure Roßkastanien-Saponin Aescin (24).

Den Nachweis erbrachten Lorenz und Marek am anaphylaktoiden Ovalbuminoedem der Rattenpfote und im Petechientest auf der Rückenhaut der Ratte: sie konnten zeigen, daß die oedemhemmende und gefäßfragilitätsvermindernde Wirkung von Extrakten aus dem Samen der Roßkastanie (Aesculus hippocastanum) allein auf das Roßkastanien-Saponin Aescin zurückzuführen ist.

Weiterhin fanden Lorenz und Marek, daß die oedemhemmende Wirkung von Aescin außerordentlich stark und anhaltend ist, sich nur bei parenteraler Applikation (i.v. oder i.p.) auswirkt und mit einer hämolysierenden Wirkung einhergeht, die mit der therapeutischen unmittelbar zusammenhängt.

1.2.1.1. Dem anaphylaktoiden Pfotenoedem der Ratte liegt ein vielfach verwendetes Entzündungsmodell zugrunde, bei dem durch artfremdes Eiweiß oder Dextran eine unspezifische Oedembildung erfolgt. Histologisch steht eine seröse Entzündung mit ausgesprochen zellarmer Exsudation im Vordergrund. Pathogenetisch liegt hier eine Permeabilitätserhöhung in der Kapillar-Gewebeschranke vor, die durch Aescin gehemmt werden kann (19).

1.2.1.2. Bei dem Petechientest an der Ratte

handelt es sich um durch Unterdruck (Saughütchen aus Glas auf die glatt rasierte Rückenhaut aufgesetzt) hervorgerufene petechiale Blutungen, deren Auftreten in Abhängigkeit vom angewendeten Unterdruck ein Maß für die Kapillarresistenz darstellt. Nach Anwendung von Aescin erhöhen sich die Saugwerte, was als Beweis für die gefäßfragilitätsvermindernde Wirkung von Aescin gelten muß (19).

1.2.1.3. Andere Versuche

Neben diesen beiden sehr umfangreichen Versuchen zur Wirkungsweise von Aescin führten Lorenz und Marek 1960 weitere pharmakologische Prüfungen des Roßkastanien-Saponins Aescin im Vergleich zu Aesculus-Extrakten durch.

Sie konnten zeigen, daß Aescin, ebenso wie andere Substanzen mit einer Wirksamkeit auf die Gefäß-Gewebeschranke, Schutzwirkung gegen allergische Reaktionen besitzt: Aescin schützte Meerschweinchen eindeutig gegen allergisches Eiweiß- und Histaminasthma.

Am durchströmten isolierten Gefäßpräparat des Meerschweinchens konnten die Autoren eine deutliche Verminderung der durch Adrenalin hervorgerufenen Gefäßspasmen beobachten.

Daneben hat Aescin geringe pyrogene, keine blutdrucksenkende und keine Wirkung auf das isolierte Froschherz.

1.2.2. Wirkungsmechanismus

Bei der Suche nach Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus, kommen Vogel und Uebel zu dem Ergebnis (37), daß die Exsudation bei einer durch Fremdkörper hervorgerufenen Entzündung durch Aescin gehemmt und die entzündliche Schwellung im Verlauf anaphylaktoider Gewebsreaktionen vermindert wird. Voraussetzung für die Wirksamkeit ist die intakte Funktion der Nebennierenrinde.

1962 und 1964 stellt Siering in seinen Permeabilitätsstudien fest, daß unter Aescineinwirkung K^+ aus der Zelle aus- und Na^+ in die Zelle eintritt (31, 32, 33, 34). Die Folge ist wegen des größeren Wassermantels der Na^+-Ionen eine Vergrößerung des Zellvolumens. Bezogen auf Erythrozyten ist dieser Vorgang die Erklärung für die hämolysierende Wirkung von Roßkastanienextrakten, welche mit der pharmakodynamischen Wirkung des Aescin an der Blut- bzw. Lymph-Gewebeschranke, nämlich dem antiexsudativen und damit antiphlogistischen Effekt, parallel geht. Da Aescin an Albumin gebunden ist, wird nach Vogel und Marek (1962) (38) eine relevante Hämolyse, wahrscheinlich in Verbindung mit Cholesterin, verhindert ((Ponder 1923) (25) und (Kennedy 1925) (12)).

Durch die oben beschriebene Wasseraufnahme der Erythrozyten wird das Plasma konzentrierter, d. h. der kolloidosmotische Druck in den Gefäßen steigt.
Letzteres wird durch Versuche Hemmers (1961) (10) und 1962 (11) bestätigt, bei denen erhöhter Liquordruck durch 10 mg Aescin in gleicher Weise gesenkt werden konnte wie durch 60 ml 40 %iger Glucoselösung.

Möglicherweise ist der antiexsudative Effekt von Aescin zumindest teilweise aus Wasseraufnahme durch die Kapillarendothelzelle zu erklären. Nach Arbeiten von Aichinger, Giss und Vogel (1964) (1) und Vogel, Marek und Oertner (1970) (36) ist ein zweiter Effekt von Aescin anzunehmen, der durch eine gestörte Gefäßwandpermeabilität gekennzeichnet ist: Aescin vermindert Zahl und/oder Durchmesser der kleinen Kapillarwandporen, durch die der Wasseraustausch erfolgt. Michael präzisiert in seiner 1972 erschienenen Arbeit (21) diesen Effekt und postuliert, daß Aescin am arteriellen Kapillarschenkel angreift und dort infolge Membranabdichtung die Filtratmenge reduziert, was bei gleichbleibender Rückresorption im venösen Kapillarschenkel zur Resorption von Exsudaten führen muß.

Preziosi und Manca stellen 1965 im Tierexperiment fest, daß die Nebennierenrinde einige Zeit nach i.v.-Zufuhr von Aescin größere Mengen an Glucocorticoiden abgibt, die sich im Sinne einer Hemmung der Neu- oder Wiederentstehung des Oedems auswirken (26).

Nach Gemählich und Derbacher (1965) (6) wird die Histaminreaktion von Gefäßen, d. h. die permeabilitätssteigernde Wirkung des Histamin an Kapillaren, durch Aescin aufgehoben.

1.2.3. Über Abbau und Ausscheidung

ist bis heute bekannt, daß etwa 1/3 über den Harn, die restlichen 2/3 über die Galle ausgeschieden werden (13).

1.2.4. Zur Toxikologie

von Aescin teilen Uebel und Patt 1960 (35) in einer Untersuchung zur Toxikologie des Wirkstoffes mit, daß im Falle einer akuten Vergiftung mit Aescin die Veränderungen im Gewebe nach i.v. Zufuhr in erster Linie durch das Ausmaß der Hämolyse bedingt werden. Über die starke Hämolyse kommt es zur An- bzw. Hypoxie lebenswichtiger Parenchyme und damit zum Tode.

Vogel et al. nehmen 1970 (36) an, daß der toxischen Wirkung 2 Komponenten zugrunde liegen:

1. die massive Hämolyse bei Zufuhr hoher Aescindosen, die über Hypoxie rasch zum Tode führt,
2. eine wahrscheinlich cerebral-toxische Schädigung bei Zufuhr geringerer Dosen, die nach langen Überlebenszeiten (bis 7 Tage) zum Tode führt.

1.2.5. Indikation

Aescin ist indiziert bei allen akuten Schwellungszuständen traumatischen, operativen oder entzündlichen Ursprungs, es ist kontraindiziert bei vorgeschädigter Niere, Schockniere, Niereninsuffizienz u. a. (39).

2. Experimenteller Teil

2.1. Versuchsanordnung

2.1.1. Fragestellung

Wie in Punkt 1.1.3. bereits kurz ausgeführt, soll in dieser Untersuchung am Tierexperiment die Frage einer möglichen Nephrotoxizität von Aescin geklärt werden.

2.1.2. Elemente der Versuchsanordnung

2.1.2.1. Das Modell der eingeschränkten Nierenfunktion

Der durch Nierenfunktionseinschränkung belastete Organismus unterscheidet sich in seiner Reaktion auf exogene Einflüsse gewöhnlich von dem, der keiner solcher Einschränkung unterliegt. Es ist also denkbar, daß im zu untersuchenden Fall der Aescinapplikation unter einer vorbestehenden Nierenfunktionseinschränkung Veränderungen an den Nieren auftreten, die am gesunden Organ nicht zu beobachten wären.

Als Voraussetzung für die Klärung dieser Frage suchten wir nach Möglichkeiten, Nierenfunktionseinschränkungen auf experimentellem Wege herzustellen.

Grundsätzlich scheinen sich drei verwirklichbare Methoden anzubieten, wie das eben genannte Ziel zu erreichen sei:

1. Applikation nephrotoxischer Substanzen, die über die Blutbahn in die Niere gelangen und dort die jeweilige Schädigung hervorrufen.

M. Rothkopf und Mitarbeiter benützten zu diesem Zwecke Aminonucleoside, Sublimat oder auch Uranylnitrat, deren Wirkungen auf die Rattenniere an Hand von Clearance-Messungen miteinander verglichen wurden (30).

2. Überimpfung geeigneter Bakterienstämme zur Erzeugung von Pyelonephritiden, welche ihrerseits dann zu den entsprechenden Nierenfunktionseinschränkungen führen.
Versuche dieser Art unternahmen Armsen und Mitarbeiter mit 10^8 - 10^9 Keimen von Proteus mirabilis, die durch Katheterisierung in die Rattenblase eingebracht wurden. Durch Bestimmung der Harn-Osmolarität vor und nach 24stündiger Flüssigkeitsrestriktion wurde die Konzentrierungsfähigkeit als Maß für die Einschränkung der Nierenfunktion registriert (3).
Andere Experimentatoren arbeiteten mit E. coli zur Erzeugung einer pyelonephritischen Nierenfunktionseinschränkung.

3. Reduktion des funktionsfähigen Nierengewebes durch operative Entfernung ganzer Nieren oder von Nierenteilen. Diese Methode, 1966 von Morrison angegeben (22), wurde von verschiedenen Autoren angewendet und je nach Fragestellung modifiziert bzw. weiterentwickelt:
Ritz und Mitarbeiter führten 5/6-Nephrektomien in einer Sitzung, Ureterligaturen mit Polresektion der kontralateralen Niere an Ratten (28) und Heminephrektomien mit kontralateraler Teilinfarzierung durch Arterienligatur an Hunden durch (27).
Krempien und Mitarbeiter verwendeten die einzeitige 5/6-Nephrektomie nach Morrison bei Versuchen mit Ratten (15, 16, 18) und Mäusen (17), Grunst und Mitarbeiter die zweizeitige 5/6-Nephrektomie in Untersuchungen an Ratten (7).
Der Grad der Nierenfunktionseinschränkung wurde in den allermeisten Fällen durch Bestimmung der Serum-Harnstoffwerte kontrolliert.

Die Methode der operativen Einschränkung der Nierenfunktionstüchtigkeit scheint uns ein sehr praktikabler und auch zuverlässiger Weg zu sein, ein brauchbares Modell einer Nierenfunktionseinschränkung zu erhalten. Wir gehen dabei von der Vorstellung aus, daß vorgeschädigte Niere in jedem Falle letztlich eine Verminderung funktionsfähigen Nierenparenchyms bedeutet, die wir in unserer Versuchsanordnung an 2 der insgesamt 4 Vorbehandlungsgruppen operativ herstellten: den Ratten der Gruppe 3 wurde eine ganze Niere entfernt (Heminephrektomie), denen der Gruppe 4 entnahmen wir insgesamt 5/6 des Nierengewebes, was in

zwei Sitzungen geschah: in der ersten führten wir eine 2/3-Nephrektomie einer Seite durch und entfernten nach einer Woche in einer zweiten Operation die kontralaterale Niere (5/6-Resektion).

Fragen nach dem Umfang reaktiver Hypertrophien treten vor der Tatsache zurück, daß wir makroskopisch, allerdings weniger deutlich auf Grund der klinisch-chemischen Parameter, voneinander abgrenzbare Stadien einer Nierenfunktionseinschränkung erhielten.

Die Tiere der Gruppe 2 wurden scheinoperiert, um mögliche extrarenale Operationsfolgen von renalen, d. h. beim Eingriff an der Niere entstandenen Operationsfolgen zu trennen.

Bei der Gruppe 1 schließlich führten wir keinen Eingriff durch, sie stellt die Kontrollgruppe bezüglich der Vorbehandlung dar.

Zusammenfassend ergeben sich also folgende Vorbehandlungsgruppen:

Gruppe 1: Kontrolle
Gruppe 2: Scheinoperation
Gruppe 3: Heminephrektomie
Gruppe 4: 5/6-Resektion

2.1.2.2. Dosisabhängigkeit

Die zentrale Frage in Untersuchungen dieser Art ist natürlich die nach der Dosisabhängigkeit einer eventuell beobachteten Veränderung.

Vogel, Marek und Oertner applizierten in ihrer Untersuchung zur Toxikologie (36) Dosen von 30 bis etwa 0.5 mg/kg Körpergewicht und postulieren zwei unterschiedliche Mechanismen der toxischen Aescin-Wirkung:

1. Die hämolysierende Wirkung bei Dosen >10 mg/kg und
2. die möglicherweise neurotoxische Wirkung (zentralnervöser Angriff) bei Dosen um 2 mg/kg.

Wir wählten deshalb Dosierungen, die die deutlich überschaubare hämolysierende Wirkung des Aescin bei Dosen über 10 mg/kg Körpergewicht nicht berücksichtigten, die unsichere neurotoxische Wirkung jedoch mit Sicherheit erfaßten: von der höchsten Dosis mit 3.5 mg/kg stufenweise tiefer über die niedrigste Dosis von 0.4 mg/kg bis zur Nulldosierung, bei welcher kein Aescin appliziert wurde.

Wir kommen also zu folgenden Dosisgruppen:

Gruppe 1: 0.0 mg/kg = 0.25 ml NaCl-Lsg.
Gruppe 2: 0.4 mg/kg = 0.1 ml Reparil^R
Gruppe 3: 0.7 mg/kg = 0.17 ml Reparil^R
Gruppe 4: 1.0 mg/kg = 0.25 ml Reparil^R
Gruppe 5: 2.0 mg/kg = 0.5 ml Reparil^R
Gruppe 6: 3.5 mg/kg = 0.85 ml Reparil^R

Den Tieren der Dosisgruppe 1 spritzten wir 0.25 ml einer physiologischen Kochsalzlösung, alle anderen Mengen wurden entsprechend obiger Spalte 2 (ml) als je 5.1 mg Trockensubstanz (Na-Aescinat) in 5 ml aqua dest. gelöst, appliziert (Reparil^R forte ist in der eben beschriebenen Form im Handel).

Durch die Ergebnisse aus orientierenden Vorversuchen kamen wir zu dem Schluß, daß es nicht sinnvoll sei, eine noch feinere Teilung des Dosisbereiches vorzunehmen.

2.1.2.3. Zeitlicher Verlauf

Um einen Anhaltspunkt für den Wirkungsmechanismus einer eventuell auftretenden Veränderung an den Nieren zu haben, ist es nötig, den zeitlichen Verlauf dieser Veränderung zu kennen.

Beispielsweise geben Lorenz und Marek (19) das Maximum der therapeutischen Wirkung im Pfotenoedemtest bei Ratten mit 16 h, den Höhepunkt der Schutzwirkung gegen das Histamin- und Eiweißasthma des Meerschweinchens mit 8 h nach i.v.-Gabe an.

Bei der akuten i.v.-Vergiftung mit hohen Dosen (30 mg/kg) hängt der Wirkungseintritt, d. h. hier der Tod der Ratten, von der applizierten Dosis ab, hohe Konzentrationen bedingen raschen Eintritt des Todes (bei 30 mg/kg i.v. sterben 70 % der Tiere innerhalb des ersten Tages) (36).

Liegt eine schleichende Vergiftung mit Aescinmengen um 2 mg/kg vor, so ist ein Maximum der Absterberate um den 3. Tag zu beobachten (36).

Wir kontrollierten die Wirkung des Aescin nach 2, 6 und 24 Stunden nach Applikation anhand verschiedener Kriterien (2.1.2.4.): Gruppen 1 bis 3. Eine 4.Gruppe überlebte entweder bis zum Spontantod oder, falls dieser nicht eintrat, mindestens 3 Monate und wurde dann ebenfalls getötet und untersucht.

Bei der Wahl der Beobachtungsintervalle gingen wir von der Annahme aus, daß nach Vogel et al. (36) und Lorenz (19) das Maximum der therapeutischen Wirkung nach 8 bis 16 Stunden nach i.v.-Applikation auftritt, wir also mit der therapeutischen Wirkung zusammenhängende Veränderungen an der Niere mit dem 24-Stunden-Intervall auf jeden Fall erfassen. Später eintretende Wirkungen an der Niere werden durch das 3-Monate-Intervall erfaßt, falls sie nicht irrelevant sind. Ergeben sich Nierenveränderungen im Zusammenhang mit der "kleinen Letaldosis" (schleichende Vergiftung mit Dosen um 2 mg/kg), so werden diese sowohl im "Spontantod-Intervall" als auch im 3-Monate-Intervall erfaßt, je nach dem, ob der Tod eingetreten ist, oder nicht.

Zusammenfassend erhalten wir also folgende vier Intervall-Gruppen:

Gruppe 1: 2 h Überlebenszeit
Gruppe 2: 6 h Überlebenszeit
Gruppe 3: 24 h Überlebenszeit
Gruppe 4: >24 h Überlebenszeit

2.1.2.4. Übersicht über die Elemente der Versuchsanordnung

Die Konsequenz aus den Punkten 2.1.2.1. bis 3. ist die Erstellung von insgesamt 3 x 6 x 4 = 96 Gruppen, die in der Tabelle 1 mit den zugehörigen Versuchstierzahlen dargestellt sind. Letztere setzten wir ursprünglich mit 9 - 10 pro Gruppe an, was aber nicht in jedem Falle genügte, uns die für eine Statistik erforderliche Mindeststärke von 7 Versuchstieren pro Gruppe zu erhalten.

2.1.3. Ergänzungen in der Versuchsanordnung

Aus verschiedenen Gründen führten wir zusätzliche Versuche durch, die im folgenden einzeln aufgeführt und erläutert werden.

2.1.3.1. Gruppe 5 x 0.4 Kumulation

Sie erstellten wir, um einen Anhaltspunkt für eventuelle kumulative Eigenschaften des Aescin bezüglich der Niere zu erhalten. Die Tiere bekamen an fünf aufeinanderfolgenden Tagen die kleinste Dosis (0.4 mg/kg) gespritzt und wurden 72 Stunden nach Applikation getötet und untersucht. Dosis- und Intervall-Gruppe reduzieren sich somit auf jeweils 1 Mitglied, die 4 Gruppen der Vorbehandlungsgruppe werden beibehalten.

2.1.3.2. Gruppe X_{im}

Um die Reaktion von Muskelgewebe auf Aescin zu prüfen, applizierten wir einigen Tieren an 8 aufeinanderfolgenden Tagen (links) und an 3 aufeinanderfolgenden Tagen (rechts) 0.1 ml (das entspricht 0.4 mg/kg) des Medikamentes intragluteal und töteten sie nach 1 (3 Tiere) und nach 10 Tagen (2 Tiere), bzw. bei den nur dreimal gespritzten Tieren nach 9 und nach 19 Tagen (siehe auch Zeitplan).

2.1.4. Zur Nomenklatur

Die Bezeichnung für die 96 Einzelgruppen ist in der Form x-y-z angegeben. Dabei bezeichnet x die Vorbehandlungsgruppe und läuft von 1 bis 4 (1: ohne Operation, 2: Scheinoperation, 3: Heminephrektomie, 4: 5/6-Resektion), y die Dosisgruppe (sie läuft von 0.0 über 0.4, 0.7, 1.0 und 2.0 bis 3.5 mg/kg Körpergewicht) und z die Intervallgruppe, die von 2 über 6 und 24 bis > 24 Stunden post injektionem läuft.

Beispiel:

In Tabelle 1 ist die Anzahl der Versuchstiere pro Einzelgruppe angegeben. Wir finden am Anfang der ersten Zeile die Bezeichnung 1-y-2, es handelt sich in dieser Zeile also um die Gesamtheit der nicht operierten, zwei Stunden nach der Aescinapplikation getöteten Tiere. Für y = 0.0 erhalten wir nun die Anzahl der in dieser Einzelgruppe 1-0.0-2 befindlichen Versuchstiere, nämlich 9.

Tabelle 1 Übersicht über die Versuche zur Nephrotoxizität von Aescin (29. 1. 75 - 3. 12. 75)

	o.o	o.4	o.7	1.o	2.o	3.5	5xo.4
1-y-2	9	7	9	9	9	9	
1-y-6	9	9	9	8	9	8	8
1-y-24	9	9	9	9	9	9	
1-y->24	8	8	9	9	17	11	
2-y-2	9	8	7	8	9	9	
2-y-6	9	8	8	9	7	9	8
2-y-24	9	7	8	9	9	9	
2-y->24	9	9	8	1o	1o	11	
3-y-2	9	8	9	9	9	9	
3-y-6	8	8	9	9	9	9	9
3-y-24	8	9	9	9	9	9	
3-y->24	8	8	9	9	1o	11	
4-y-2	7	8	8	7	7	12	
4-y-6	7	7	8	8	7	7	9
4-y-24	8	7	9	8	9	7	
4-y->24	5	7	9	8	1o	1o	
Summe	131	127	137	138	149	151	34

Gesamtzahl der in den Gruppen 1 bis 4 untersuchten Tiere: 867

Zusätzlich erstellte Gruppe:

Gruppe 0 (i. m.) 5

872

2.1.5. Untersuchungsparameter

Um zu einer Aussage bezüglich der Wirkung von Aescin auf die Rattenniere zu kommen, wurden die Nieren postmortal histologisch untersucht, daneben K^+, Harnstoff-N und Kreatinin im Serum bestimmt, schließlich die Zeit bis zum eventuellen Spontantod registriert. Die K^+, H.st.-N- und Kreatininwerte der Dosisgruppe 0.0 geben uns Aufschluß über die aus der Vorbehandlung resultierende Nierenfunktion, die der übrigen Dosisgruppen lassen, zusammen mit denen der Dosisgruppe 0.0, möglicherweise Rückschlüsse auf Aescin-Wirkungen bezüglich der Nierenfunktion zu. Auch die Registrierung der Spontantod-Zeiten setzt uns in die Lage, (allerdings nur allgemeine) Aussagen über die Wirkung von Aescin zu machen.

2.2. Versuchsdurchführung

2.2.1. Haltung der Versuchstiere

Unsere Wistar-Ratten waren im Tierstall der Universitätskliniken an der Thalkirchner- und Frauenlobstraße bei konstanten Bedingungen untergebracht, die dortigen Verhältnisse entsprechen weitgehend den Bedingungen, die an eine optimale Aufzucht von Laborratten gestellt werden müssen (8):

- helle, luftige Räume
- Temperatur: 22 ± 2 °C
- gefilterte Be- und Entlüftung
- 1500 - 2000 ccm Luftraum pro Ratte
- 8 - 10malige Luftumwälzung pro Stunde
- absolute Freiheit von Luftzug
- rel. Luftfeuchtigkeit: 45 - 50 %
- Zentralheizung

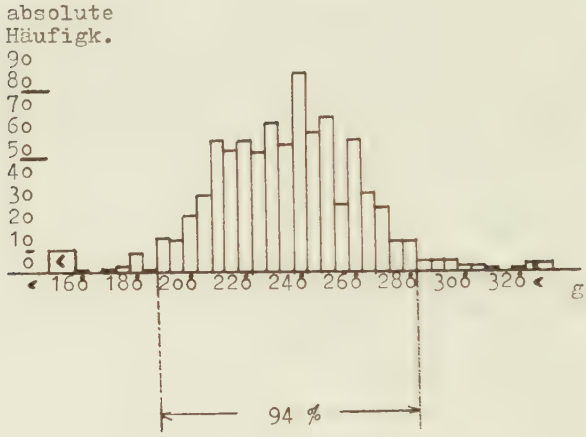
Die Tiere wurden in Blechkäfigen mit Gitterboden, Fütterungsautomaten und Trinkflaschen gehalten. Die Entmistung geschah durch bewässerte Bleche, die durch die Gitterböden fallenden Kot in regelmäßigen Abständen ins Abflußsystem schwemmten. Zusätzlich wurden die Käfige in bestimmten Abständen vollständig gereinigt und desinfiziert.

Fütterung und Tränkung geschahen von außen durch Fütterungsautomaten und die täglich frisch gefüllten Trinkwasserflaschen. Die Tiere erhielten ein handelsübliches, auf Laborratten abgestimmtes, gepreßtes Trockenfutter (Altromin^{R}) (Leitungswasser). Form, Konsistenz und Oberflächenbeschaffenheit des Kotes waren normal.

2.2.2. Körpergewichte

Unsere Versuche führten wir an männlichen Wistar-Ratten mit einem Gewicht von 130 - 320 g durch. Infolge verschiedenster Einflüsse verteilten sich die Gewichte der Versuchstiere wie in der Graphik 1 dargestellt.

Graphik 1 Verteilung der Körpergewichte



In das oben angegebene Intervall (190 - 280 g) fallen 94 % der Versuchstiere. Die übrigen 6 % sind in den entsprechenden Tabellen mit (+), wenn sie bei Aescinapplikation über 280 g und mit (-), wenn sie unter 190 g wogen, gekennzeichnet.

2.2.3. Realdosierungen

Durch diese Verteilung verändert sich natürlich die Dosierung des Medikamentes, da wir aus praktischen Gründen immer die einer bestimmten Dosierung entsprechende Menge in ml spritzten (siehe Aufstellung der Dosisgruppen in 2.1.2.2., der wir ein Gewicht von 250 g zugrunde gelegt hatten).

Wir behalten die Bezeichnungen für die Dosisgruppen bei, erhalten jedoch folgende Realdosierungen mit den jeweiligen Fehler-

breiten; in der zweiten Spalte sind noch einmal die Idealdosierungen angegeben.

Tabelle 2 Realdosierungen

Dosisgruppe 1	0.0 mg/kg	0.0 mg/kg
Dosisgruppe 2	0.44 ± 0.08 mg/kg	0.4 mg/kg
Dosisgruppe 3	0.75 ± 0.14 mg/kg	0.7 mg/kg
Dosisgruppe 4	1.10 ± 0.21 mg/kg	1.0 mg/kg
Dosisgruppe 5	2.21 ± 0.42 mg/kg	2.0 mg/kg
Dosisgruppe 6	3.75 ± 0,71 mg/kg	3.5 mg/kg

2.2.4. Allgemeiner Ablauf der Versuche

Auf der Grundlage der in 2.1.2. erstellten Gruppen führten wir die Versuche nach folgendem Arbeitsschema durch:

1. Vorbehandlung, also bei Gruppe 1 keine Operation, Scheinoperation bei Gruppe 2, Heminephrektomie bei Gruppe 3 und 5/6-Resektion bei den Tieren der Gruppe 4.

2. Postoperative Erholungsphase einer Dauer von 7 Tagen, was bedeutet, daß die Tiere der Gruppe 1 kurz nach Eintreffen aus der Zuchtanstalt, die der Gruppe 2 und 3 sieben Tage nach Eintreffen und die der Gruppe 4 zwei Wochen nach Eintreffen gespritzt wurden.

3. Applikation der Aescin-Lösung, was bei der Dosisgruppe 1 durch die Injektion von 0.25 ml physiologischer Kochsalz-Lösung ersetzt wurde. Die übrigen Gruppen erhielten folgende Mengen i. v.: Gruppe 2 0.1 ml, Gruppe 3 0.17 ml, Gruppe 4 0.25 ml, Gruppe 5 0.5 ml und die Gruppe 6 0.85 ml Reparil^{R}.

4. Tötung der Intervallgruppen 1 bis 3 nach 2,6 und 24 Stunden post injectionem.

5. Beobachtung der Intervallgruppe 4 bis zum eventuellen Spontantod.

6. Tötung der nicht spontan verstorbenen Tiere der Intervallgruppe 4 nach 3 Monaten.

7. Nach Tötung der Tiere entnahmen wir das Untersuchungsmaterial, Nieren bzw. Restnieren und Blut, und führten dieses nach Fixierung der Präparate bzw. Zentrifugieren des Blutes den untersuchenden Stellen zu.

2.2.5. Operationstechnik

Entsprechend den Vorbehandlungsgruppen 1 bis 4 nahmen wir in der ersten Phase einer jeden Versuchsreihe (maximale Kapazität: 140 Versuchstiere) die im folgenden beschriebenen Eingriffe vor.

2.2.5.1. Kontrolle

Bei den Tieren der Gruppe 1 führten wir, wie in 2.1.2.1. bereits erwähnt, keine Operation durch, sie blieben gänzlich unbehandelt und stellen unsere Kontrollgruppe bezüglich der Vorbehandlung dar.

2.2.5.2. Scheinoperation

Die Tiere der Gruppe 2 wurden scheinoperiert, wir verfuhren dabei im einzelnen wie folgt.

1. Kahlscheren eines 10 - 20 cm^2 großen Gebietes auf dem Rücken der Tiere, welches die gesamte regio lumbalis, den dorsalen Teil der regio lateralis und den caudalen Abschnitt der regio vertebralis umfaßt. Hierbei befinden sich die Tiere in einem leichten Aetherrausch.

2. Nach dem Vertiefen der Aethernarkose bis zur vollständigen Relaxierung folgt der mit der Schere ausgeführte Hautschnitt in Richtung der Scapularlinie und in Höhe der regio lumbalis (caudal der letzten Rippe).

3. Durchtrennung der darunterliegenden Muskulatur.

4. Aufsuchen der im perirenalen Fettgewebe eingebetteten Niere, ohne Verletzung des umliegenden Gewebes.

5. Schließen des Muskulatur- und Hautdefektes entsprechend den jeweiligen Verhältnissen im Operationssitus.

2.2.5.3. Heminephrektomie

Bei den Tieren der Gruppe 3 führten wir eine Heminephrektomie durch, die Entfernung einer ganzen Niere also: Die Rasur, Hautschnitt und Muskeldurchtrennung werden, wie oben beschrieben, durchgeführt. Die oft in große Fettpolster eingebettete Niere kann nun leicht durch die geschaffene Öffnung nach außen gezogen und abgeklemmt werden. Wir unterbinden die Hilusgefäße proximal der Gefäßklemme mit resorbierbarem Fadenmaterial (Katgut) und durchtrennen den Gefäßpol distal der Klemme (damit wird ein versehentliches Aufschneiden der Katgutschlinge vermieden). Nach Entfernung der abgetrennten Niere folgen, wie in 2.2.5.2. beschrieben, getrennt oder in einem Arbeitsgang, Muskelschicht- und Hautnaht, wobei sich geflochtenes und somit hochflexibles Nahtmaterial besser bewährt hat, als monofiles, steiferes, da die aus monofilem Faden geknüpften Knoten durch die hohe mechanische Beanspruchung der Naht (Bewegung der Tiere und Durchnagen des Fadens durch andere Ratten) sich leichter öffneten als Knoten aus geflochtenem Nahtmaterial.

2.2.5.4. 2/3-Resektion

Vorgehen wie bei der Heminephrektomie bis zum Herausziehen der Niere, die am besten durch eine geöffnete Klemme oder eine Pinzette außerhalb gehalten wird. Es folgt die Entfernung des behindernden Fettgewebes und das Abziehen der Nierenkapsel in der Umgebung der beiden Pole. Anschließend wird eine zur Verknotung geeignete Schlinge aus Katgut gebildet und um einen Nierenpol gelegt. Durch das Zusammenziehen der Schlinge wird ein Durchschneiden des Nierenparenchyms erreicht, durch zwei weitere Knoten die abbindende Schlinge fixiert. Der größtenteils abgetrennte Nierenpol kann nun distal der Ligatur abgeschnitten werden. Weder beim Durchschneiden des Nierengewebes durch die Schlinge noch durch das folgende Abtrennen des Poles kommt es im Normalfalle zu wesentlichen Blutungen.

Ebenso wird bei dem anderen Pol verfahren. Nach der Reposition der Restniere folgen nun wieder Muskelschicht- und Hautnaht.

2.2.5.5. 5/6-Resektion

Bei den 2/3-resezierten Tieren folgt im Abstand von einer Woche die zweite Operation, die Entfernung der kontralateralen Niere, die entsprechend 2.2.5.3. durchgeführt wird. Damit haben wir 5/6 des ursprünglich vorhandenen Nierengewebes entfernt.

2.2.6. Applikation

Zur Verfügung standen uns Ampullen mit 5 mg Aescin in Form des Na-Salzes (Trockensubstanz), welch letztere in je 5 ml aqua dest. gelöst wurde, d. h. die Angaben in ml der applizierten Lösung entsprechen denen in mg der wirksamen Substanz.

2.2.6.1. Applikation über die Penisvene

Da wir nur mit männlichen Tieren arbeiteten, konnten wir die Injektionslösung in allen Fällen problemlos über die Penisvene applizieren.

2.2.6.2. Applikation über die Jugularvene

In genau zwei Fällen des Kumulationsversuches war nach der wiederholten Injektion in die Penisvene dieser Zugang verlegt, und wir applizierten das Medikament in eine vena jugularis, die sich nach einem winzigen Schnitt am Hals unter dem subkutanen Fettgewebe darstellen ließ.

2.2.6.3. Intramuskuläre Applikation

Diese führten wir nach Abrasieren des Felles und anschließender Hautdesinfektion der Glutealregion durch.

2.2.7. Narkose

Sowohl bei den Operationen als auch bei der Applikation der Aescin-Lösung hielten wir die Tiere in einer Aethernarkose.

2.2.8. Gewinnung und Verarbeitung des Untersuchungsmaterials

Wie in 2.2.4. berichtet, töteten wir die Tiere der Gruppen 1, 2 und 3 nach den jeweiligen Überlebensintervallen (2, 6 und 24 Stunden) durch die Einwirkung von Aether.

Anschließend entnahmen wir Blut aus der Vena cava inferior oder der Aorta abdominalis und zentrifugierten es baldmöglichst. Die klinisch chemischen Parameter wurden aus dem Serum bestimmt.

Nach der Blutentnahme entfernten wir bei den Tieren der Gruppen 1 und 2 eine der beiden Nieren, bei Gruppe 3 die verbliebene und bei der Gruppe 4 den Rest der verbliebenen Niere, halbierten die Präparate und fixierten sie.

Die Intervallgruppe 4 (> 24) spaltete sich bei den Dosisgruppen 4, 5 und 6 im Verlauf der Versuche in 2 Untergruppen auf: der eine Teil verstarb spontan innerhalb der ersten 7 - 8 Tage, der andere überlebte dieses kritische Intervall und wurde dann nach 3 bis 5 Monaten getötet. Beide Untergruppen der Intervallgruppe 4 wurden postmortal wie alle anderen Gruppen dem oben beschriebenen Untersuchungs- bzw. Auswertungsverfahren unterworfen.

2.2.8.1. Histologie

Zu Material und Methodik gibt Professor Dr. med. K. Prechtel, Abteilungsvorsteher am Pathologischen Institut der Universität München - hier wurden die histologischen Untersuchungen vorgenommen -, folgendes an:

"Die Organe sind unmittelbar nach Tötung der Tiere entnommen, in Längsrichtung halbiert und dann sofort fixiert worden.

Fixierung der Organe

Als Fixierungslösung ist ein Methanol-Formalin-Gemisch verwendet worden, wobei die Organe mindestens 24 Stunden und maximal 4 Tage fixiert worden sind. Die Fixierlösung setzt sich aus 960 Teilen Methanol, 500 Teilen neutralen Formalins (37 %) und 40 Teilen eines isotonischen Glucosephosphatpuffers (pH 7.4, 1/15 molar) zusammen.

Schnittdicke

Von den nach üblicher histologischer Methodik angefertigten Präparaten, die in Paraplast eingebettet worden sind, wurden mehrere Stufenschnitte von jeweils 4 µ Dicke angefertigt.

Färbungen

Für die feingewebliche Untersuchung sind folgende Färbungen routinemäßig angewandt worden:

- Hämatoxilin-Eosin als Standardfärbung
- Elastica-van Gieson als Faserfärbung
- PAS-Reaktion (Perjodsäure - Schiff'sches Reagenz) zum Nachweis von Mucopolysacchariden
- Ladewig zum Nachweis von Fibrin

an zusätzlichen Färbungen sind gelegentlich vorgenommen worden:

- Lepehne-Reaktion zum Nachweis von Hämoglobin
- Sudanschwarz-Reaktion zum Nachweis von Fettsubstanzen."

2.2.8.2. Klinische Chemie

Als klinisch chemische Parameter bestimmten wir die über die Nierenfunktion aussagefähigen Blutwerte K^+, Harnstoff-N und Kreatinin aus dem Serum. Alle Untersuchungen wurden im klinisch-chemischen Labor unserer Klinik durchgeführt. Im einzelnen fand bei der Bestimmung der Werte von Harnstoff-N die "Mikroliter-Methode" mit Biochemika Test Combination von Boehringer, Mannheim Anwendung. Prinzip: Enzymatische Hydrolyse und photometrische Bestimmung des entstandenen Ammoniak nach Berthelot.

Bei der Bestimmung der Creatininkonzentration im Serum fand die photometrische Mikrolitermethode von Eppendorf Anwendung, bei der das Serum enteiweißt wird. Das im eiweißfreien Überstand vorhandene Creatinin bildet mit alkalischer Pikratlösung einen roten Farbstoff, dessen Extinktion photometrisch gemessen wird.

Die Bestimmung der Kaliumkonzentration erfolgte auf flammenphotometrischem Wege. Das Serum wurde in einer Verdünnung von 1 : 20 analysiert, zur Messung diente die K-Linie bei 768 nm.

2.2.9. Statistik

Das Institut für numerische Statistik, Köln, unter der Leitung von Dr. W. Haase übernahm die statistische Bearbeitung unserer Versuchsergebnisse.

Die Fragestellung umfaßte den Vergleich von Vorbehandlungs-, Dosis- und Intervallgruppen hinsichtlich der histologischen und laborchemischen Befunde. Weiterhin wurde geprüft, ob Abhängigkeiten zwischen den einzelnen histologischen bzw. laborchemischen Befunden aufgrund der Ergebnisse unserer Untersuchungen anzunehmen sind.

Aus der Absterbeordnung der innerhalb der ersten 8 Tage verstorbenen Tiere wurde die mittlere letale Dosis (DL 50) von Aescin bestimmt.

Übersicht über die vom IFNS (Institut für Numerische Statistik) durchgeführten Untersuchungen

I.	Laborwerte (Band 1)	
I.1	Dosisgruppenvergleich bezüglich der Laborwerte (D2 bis D6 gegen D1 (= Nulldosisgruppe))	
I.1.1	Körpergewicht	(I.1.1.1 - I.1.1.4 = V1 - V4)
I.1.2	Harnstoff-N	(I.1.2.1 - I.1.2.4 = V1 - V4)
I.1.3	Kreatinin	(I.1.3.1 - I.1.3.4 = V1 - V4)
I.1.4	Kalium	(I.1.4.1 - I.1.4.4 = V1 - V4)
I.2	Vorbehandlungsgruppenvergleich bezüglich der Laborwerte (V1/V2, V2/V3, V3/V4)	
I.2.1	Körpergewicht	
I.2.2	Harnstoff-N	
I.2.3	Kreatinin	
I.2.4	Kalium	

II. Multipler Vergleich der Dosisgruppen innerhalb der Vorbehandlungskollektive bezüglich der Histologie

II.1 Dilatation (Band 2)

II.2 Hydronephrose (Band 2)

II.3 Nekrose (Band 2)

II.4 Hypertrophie (Band 3)

II.5 Entzündung (Band 3)

II.6 Eiweiß (Band 3)

II.7 Erythrozyten (Band 4)

III. Multipler Vergleich der Vorbehandlungsgruppen innerhalb der Dosisgruppen bezüglich der Histologie

III.1 Dilatation (Band 4)

III.2 Hydronephrose (Band 4)

III.3 Nekrose (Band 4)

III.4 Hypertrophie (Band 4)

III.5 Entzündung (Band 4)

III.6 Eiweiß (Band 4)

III.7 Erythrozyten (Band 4)

IV. Multipler Vergleich der Intervallgruppen "2 h" gegen "> 2 h" (IV.x.1) sowie multipler Vergleich aller Intervallgruppen gegeneinander (IV.x.2) bezüglich der histologischen Befunde (x = 1 - 7)

IV.1.1 Dilatation (Band 5)

IV.1.2

IV.2.1 Hydronephrose (Band 6)

IV.2.2

IV.3.1 Nekrose (Band 7)

IV.3.2

IV.4.1 Hypertrophie (Band 8)

IV.4.2

IV.5.1 Entzündung (Band 9)

IV.5.2

IV.6.1 Eiweiß (Band 10)

IV.6.2

IV.7.1 Erythrozyten (Band 11)

IV.7.2

V.	Beziehungsanalysen zwischen Dosis, Körpergewicht und laborchemischen Befunden (V.x.1), sowie zwischen Körpergewicht, laborchemischen Befunden und histologischen Befunden (V.x.2) innerhalb der jeweiligen Vorbehandlungsgruppe (x = 1 - 4)
V.1	V1 (= Vorbehandlungsgruppe 1, ohne Operation)
V.1.1	Scatterdiagramme 1.1 - 1.10 (Dosis, KG, Labor)
V.1.2	(Histologie, KG, Labor)
V.2	V2 (Scheinoperation)
V.2.1	Scatterdiagramme 2.1 - 2.10 (Dosis, KG, Labor)
V.2.2	(Histologie, KG, Labor)
V.3	V3 (Heminephrektomie)
V.3.1	Scatterdiagramme 3.1 - 3.10 (Dosis, KG, Labor)
V.3.2	(Histologie, KG, Labor)
V.4	V4 (5/6-Resektion)
V.4.1	Scatterdiagramme 4.1 - 4.10 (Dosis, KG, Labor)
V.4.2	(Histologie, KG, Labor)

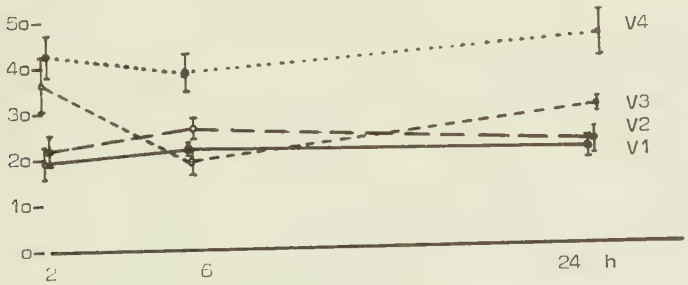
2.3. Versuchsergebnisse

2.3.1. Verläufe der klinisch-chemischen Parameter nach Vorbehandlung ohne Aescinapplikation

2.3.1.1. Harnstoff-N

Die in unseren Vorbehandlungsgruppen 3 und 4 durchgeführten Eingriffe (Heminephrektomie und 5/6-Nephrektomie) spiegeln sich weitgehend in den Verlaufsdarstellungen der klinisch-chemischen Parameter der Dosisgruppe 1 (D 1) (Dosis-Kontrollgruppe ohne Aescinapplikation) wieder. In Graphik 32 sind für die Vorbehandlungsgruppen 1 (ohne Operation), 2 (Scheinoperation), 3 (Heminephrektomie) und 4 (5/6-Nephrektomie) die Verläufe der Harnstoff-N Werte über 24 Stunden dargestellt. (Zustand 7 Tage nach vollständiger 5/6-Nephrektomie)

Graphik 2



Die Werte liegen bei den nicht- und scheinoperierten Tieren um 20 mg/100 ml Harnstoff-N, bei den heminephrektomierten signifikant höher als diese und bei den 5/6-nephrektomierten Ratten signifikant höher als alle übrigen, nämlich bei 45 mg/100 ml (vergleiche Tabellen 41 und 46). Vergleichsweise erhielten Krempien u. Mitarb. (15) bei 5/6-nephrektomierten Ratten durchschnittliche

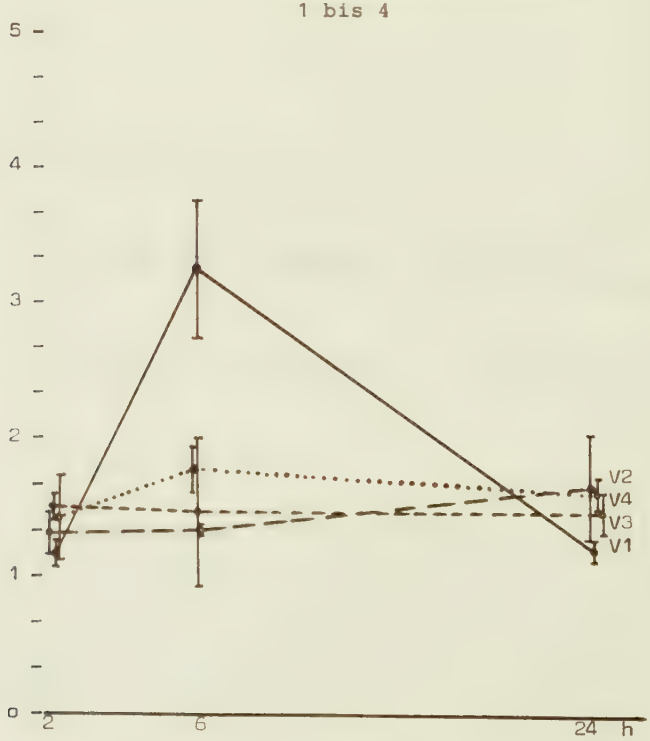
Harnstoffwerte von ca. 110 mg/100 ml, was Harnstoff-N Werten von etwa 50 mg/100 ml entspricht.

2.3.1.2. Kreatinin

Entsprechend der Graphik 2 zeigt die Graphik 12 die Verläufe der Kreatininwerte während 24 Stunden für alle vier Vorbehandlungsgruppen. Nach wie vor handelt es sich um die Dosisgruppe 1 (D1), die ohne Aescinapplikation bleibt. Die 2. Operation der 5/6-nephrektomierten Tiere liegt 7 Tage zurück.

Graphik 12

mg/100 ml Kreatinin
Dosisgruppe 1
Vorbehandlungsgruppen
1 bis 4



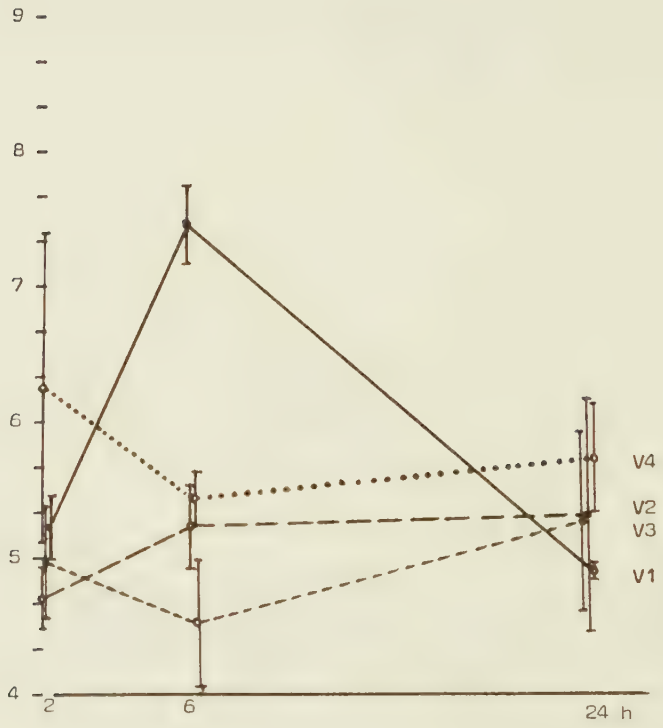
Sieht man vom 6-Stunden-Wert der Vorbehandlungsgruppe 1 (er ist mit einer großen Standardabweichung behaftet, s. Tab. 42) ab, so liegen die Kreatinin-Mittelwerte alle im Bereich um 1,5 mg/100 ml und lassen keine signifikanten Unterschiede erkennen (vergleiche Tabelle 46).

2.3.1.3. Kalium

In der entsprechenden Darstellung der Kaliumwerte erkennen wir uneinheitliche Kurvenverläufe. Auch hier ragt der 6-Stunden-Wert der Vorbehandlungsgruppe 1 weit aus der Gesamtheit der übrigen Werte, die um 5 und 6 mVal/l schwanken, heraus. Die Werte der heminephrektomierten liegen signifikant unter denen der 5/6-resezierten Tiere.

Graphik 22

mval/l Kalium
Dosisgruppe 1
Vorbehandlungsgruppen
1 bis 4



2.3.2. Verläufe der klinisch-chemischen Parameter nach Vorbehandlung und Aescinapplikation

Sie sollen im folgenden an Hand der Graphiken 2 - 31 untersucht werden.

2.3.2.1. Harnstoff-N

In den Graphiken 2 bis 11 ist das Verhalten der Harnstoff-N-Werte dargestellt.

Gemäß unserer Absicht, einerseits das Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung durch die Vorbehandlung, anderseits den Grad der Funktionsminderung durch das applizierte Medikament zu erfassen, kommen in den Graphiken 2 bis 7 die Vorbehandlungsgruppen V1 bis V4 für je eine Dosisgruppe und in den Graphiken 8 bis 11 die Dosisgruppen D1 bis D6 für jeweils eine Vorbehandlungsgruppe zur Darstellung.

Drei Tendenzen fallen ins Auge:

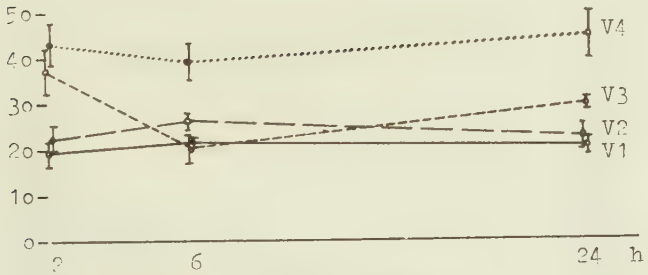
1. Die Kurve V4 in D1 und D2 (Graphiken 2 und 3) im Bereich zwischen 40 und 50 mg/100 ml ist deutlich von den Verläufen der übrigen Vorbehandlungsgruppen V1 bis V3 getrennt, während in den folgenden Dosisgruppen D3 bis D6 auch die Verläufe von V1, V2 und V3 angehoben sind, so daß ein Herausragen von V4 nicht mehr zu beobachten ist (Graphiken 2 bis 5, 6 und 7). In D1 und D2 liegen die V4-Werte signifikant höher als die der übrigen Vorbehandlungsgruppen.

2. Ab D5 ist bei allen vier Vorbehandlungsgruppen ein 24-Stunden-Wert in Richtung hoher Harnstoff-N-Werte zu beobachten; allein bei D6 sind auch die 6-Stunden-Werte erhöht, während die 2-Stunden-Werte im Normbereich zwischen 20 und 30 mg/100 ml bleiben. Von letzterem ausgenommen ist die Gruppe V1D6 (siehe Graphik 8), deren 2-Stunden-Wert bei 40 mg/100 ml liegt. Deutlich weichen auch die 2-Stunden-Werte der gesamten Gruppe V4 vom Normbereich ab (Graphik 11), weniger deutlich ist dieses Verhalten bei der Gruppe V3 ausgeprägt (Graphik 10).

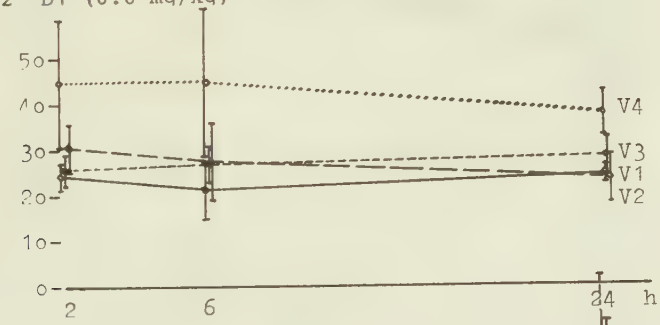
3. Die Anhebung der 24-Stunden-Werte ist von D1 bis D3, bei denen diese eng zusammenliegen, über D4 und D5 bis D6 progredient. Für sämtliche Vorbehandlungsgruppen lassen sich deutlich trennen: D6 von D5 und D5 von D4 bis D1 (vergleiche hierzu die Graphiken 7 und 8 bis 11).

Graphiken 2 - 4

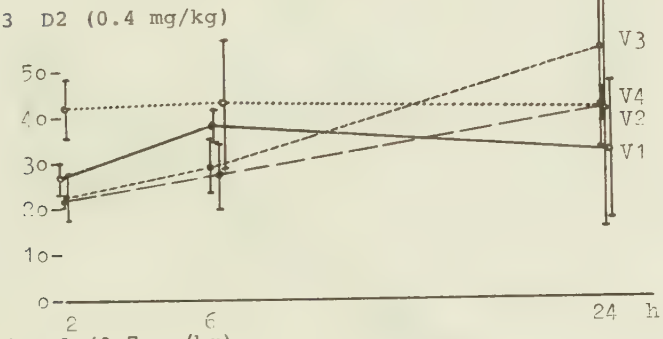
mg/100 ml Harnstoff-Nr
Dosisgruppen 1 - 3(D)
Vorbehandlungsgruppen 1 - 4(V)



Graphik 2 D1 (0.0 mg/kg)



Graphik 3 D2 (0.4 mg/kg)



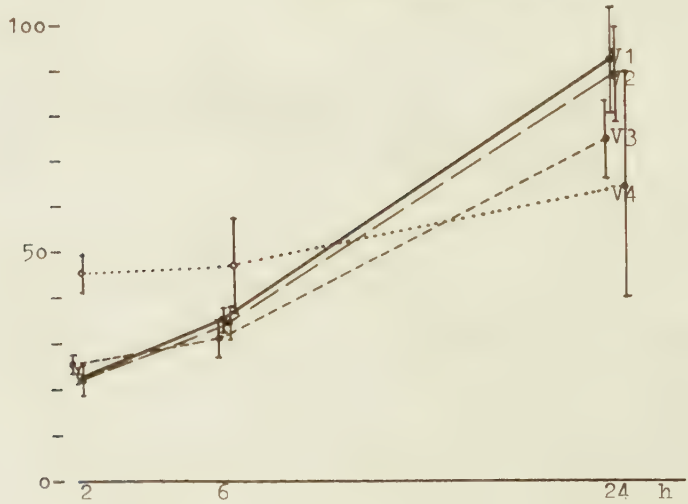
Graphik 4 D3 (0.7 mg/kg)

Graphik 5

mg/100 ml Harnstoff-N
Dosisgruppe 4 (D4)
Vorbehandlungsgruppen 1 - 4 (V)

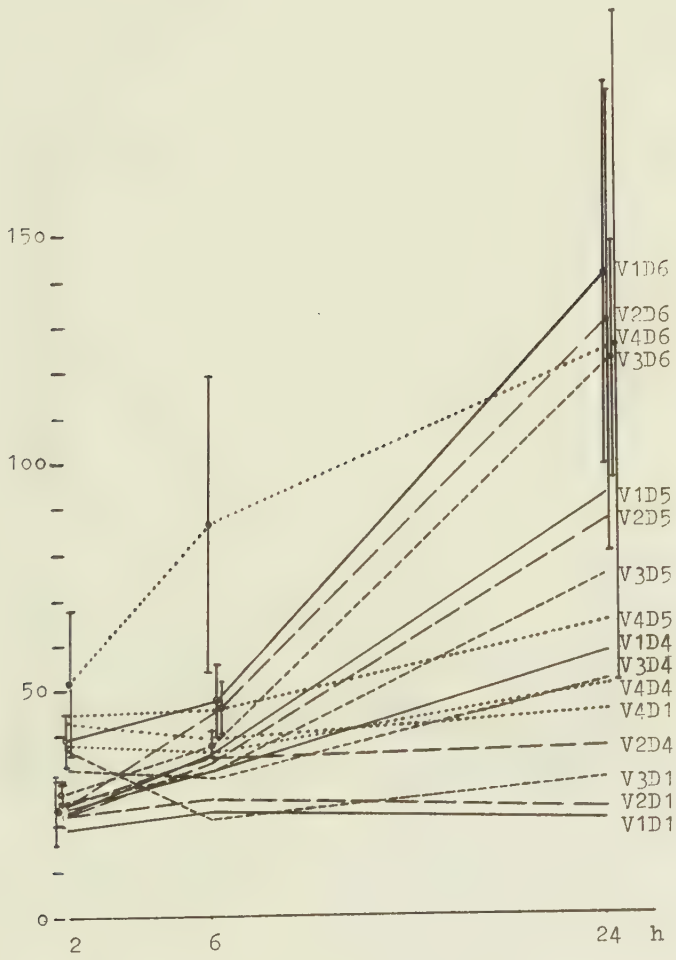
Graphik 6

mg/100 ml Harnstoff-N
Dosisgruppe 5 (D5)
Vorbehandlungsgruppen 1 - 4 (V)



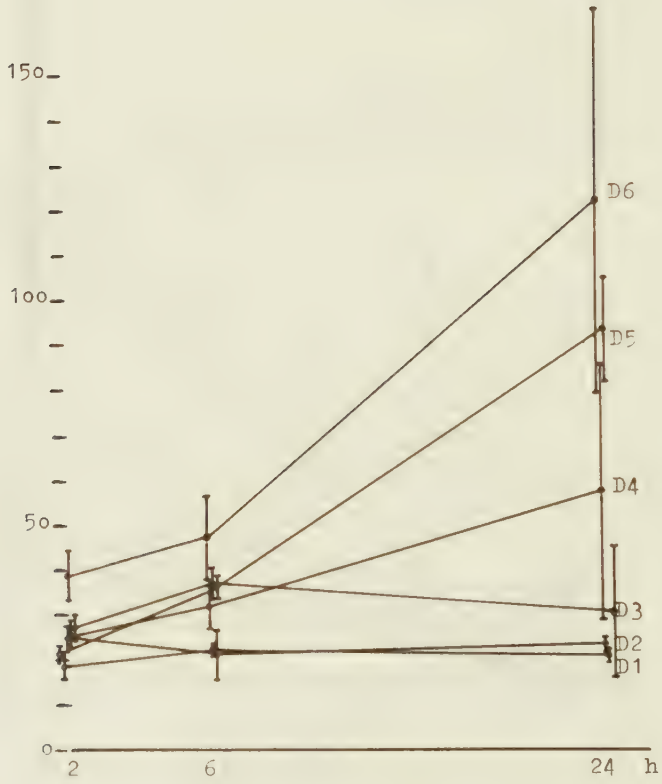
Graphik 7

mg/100 ml Harnstoff-N
Dosisgruppen 1, 4 - 6 (D)
Vorbehandlungsgruppen 1 - 4 (V)



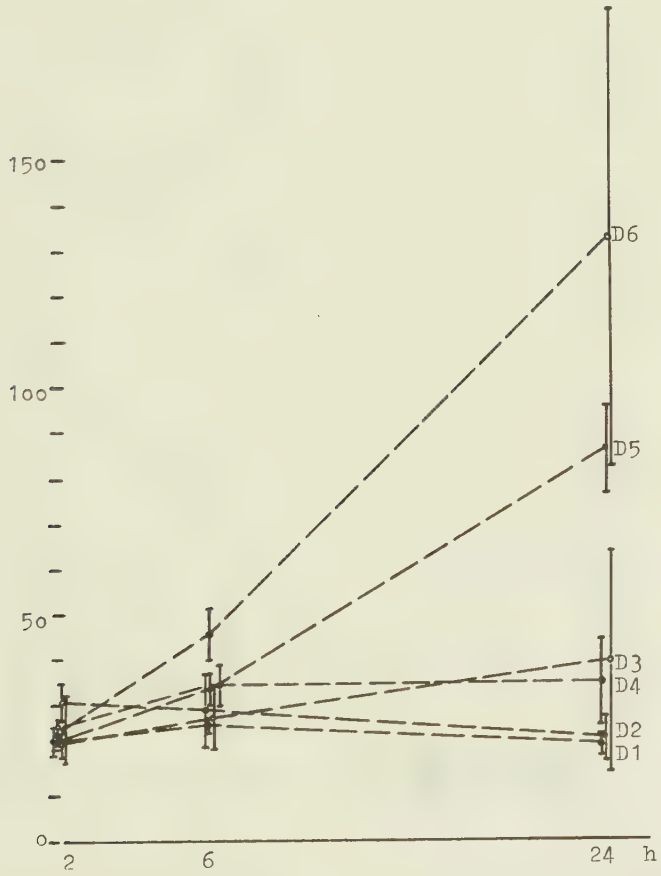
Graphik 8

mg/100 ml Harnstoff-N
Dosisgruppen 1 - 6 (D)
Vorbehandlungsgruppe 1



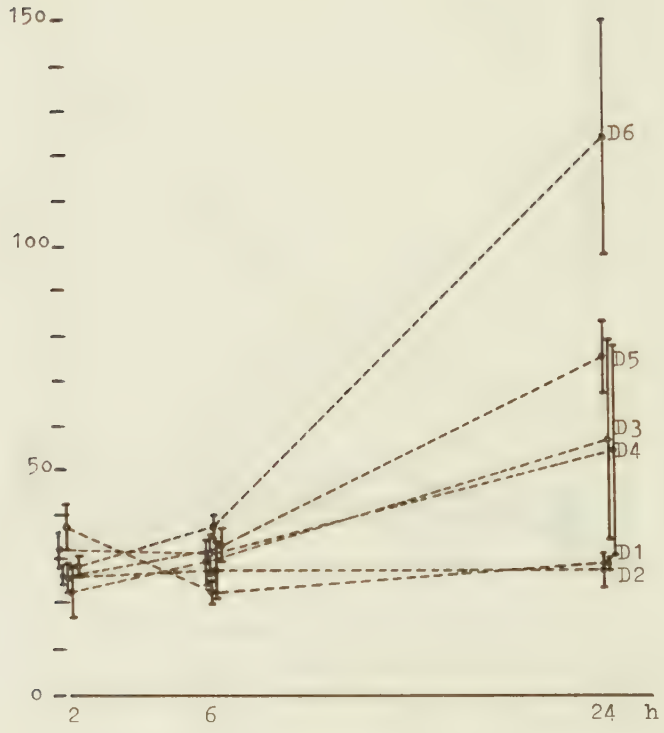
Graphik 9

mg/100 ml Harnstoff-N
Dosisgruppen 1 - 6 (D)
Vorbehandlungsgruppe 2



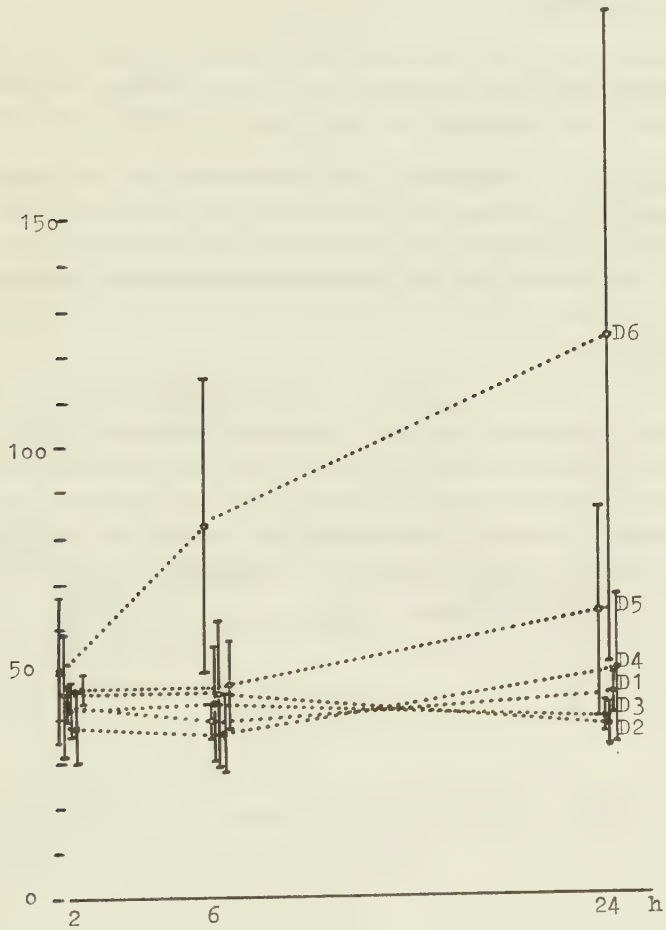
Graphik 10

mg/100 ml Harnstoff-N
Dosisgruppen 1 - 6 (D)
Vorbehandlungsgruppe 3



Graphik 11

mg/100 ml Harnstoff-N
Dosierungen 1 - 6 (D)
Vorbehandlungsgruppe 4



2.3.2.2. Kreatinin

Die Verläufe des Serum-Kreatinins sind in den Graphiken 12 bis 17 und 18 bis 21 nach den gleichen Kriterien angeordnet wie die des Harnstoffes.

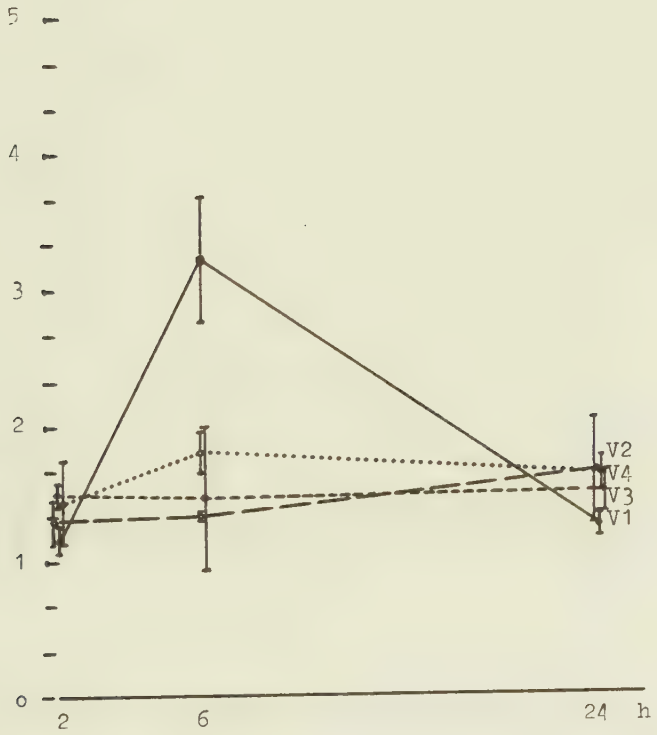
Auffallend ist, daß sich die Kurvenverläufe nicht so einheitlich darstellen wie beim Harnstoff, es treten größere Schwankungen auf, die sich besonders auf die 6-Stunden-Werte auswirken.

Während bei der Betrachtung der Gesamtheit der Harnstoff-N-Verläufe eine Zunahme der Steigung im 24-Stunden-Verlauf ins Auge fällt, imponieren beim Kreatinin der Dosisgruppe 6 abnehmende Steigungen, bei den drei darunterliegenden Dosisgruppen sogar tiefere 24-Stunden- als 6-Stunden-Werte (vergleiche Graphik 17 und 14 - 16).

Beim Vergleich der Graphiken 18 bis 21 läßt sich eine Erhöhung der 2-Stunden-Werte bei den 5/6-nephrektomierten Tieren auf 2 - 3 mg/100 ml erkennen (Graphik 21). Die Erhöhung der 24-Stunden-Werte auf mehr als 4 mg/100 ml in allen Vorbehandlungsgruppen betrifft nur die Dosisgruppe D6, während die der 2-Stunden-Werte alle Dosisgruppen betrifft (vergleiche zusätzlich Graphik 17).

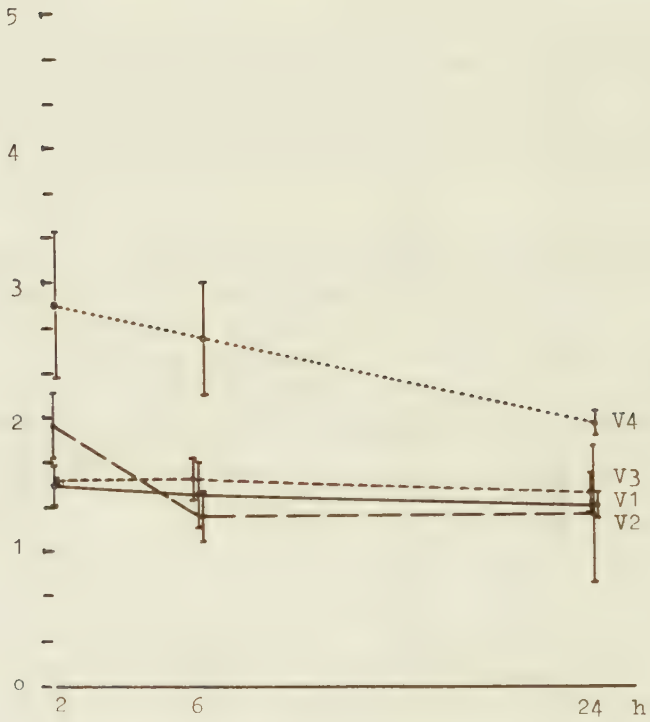
Graphik 12

mg/100 ml Kreatinin
Dosisgruppe 1
Vorbehandlungsgruppen 1 bis 4



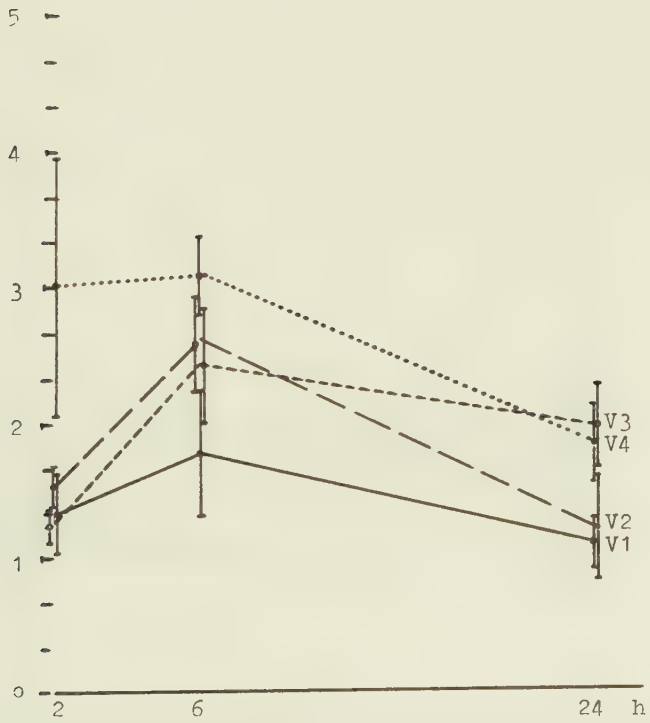
Graphik 13

mg/100 ml Kreatinin
Dosisgruppe 2
Vorbehandlungsgruppen 1 bis 4



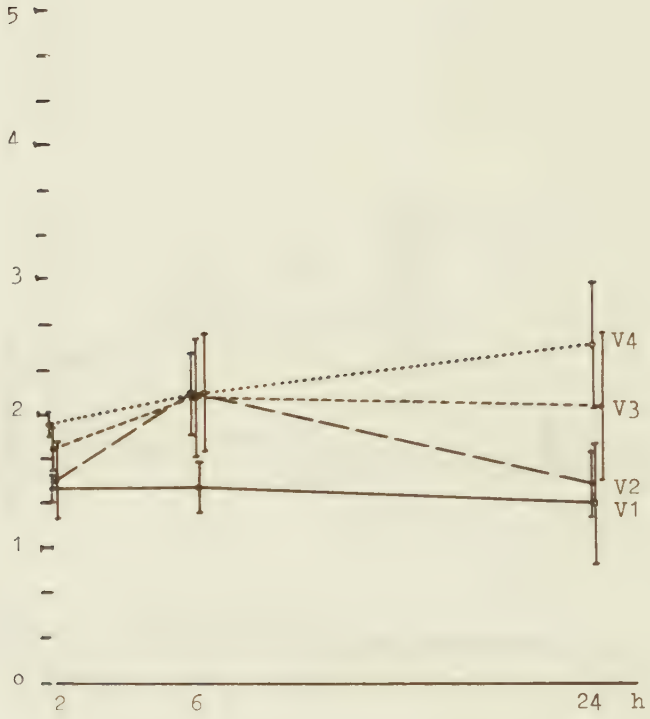
Graphik 14

mg/100 ml Kreatinin
Dosisgruppe 3
Vorbehandlungsgruppen 1 bis 4



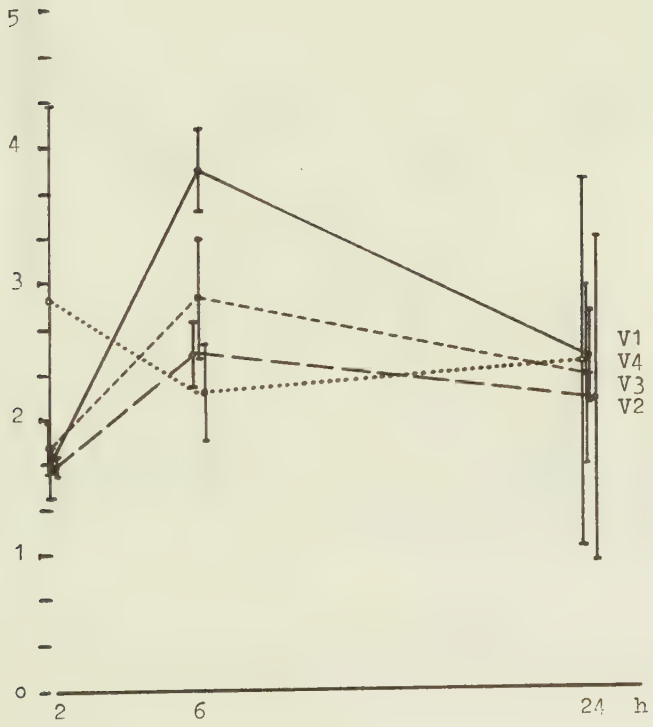
Graphik 15

mg/100 ml Kreatinin
Dosisgruppe 4
Vorbehandlungsgruppen 1 bis 4



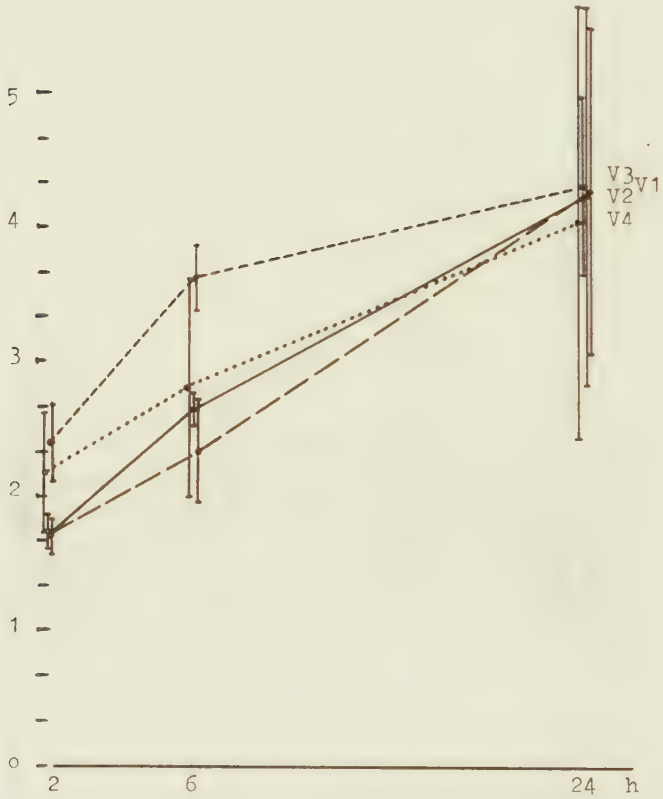
Graphik 16

mg/100 ml Kreatinin
Dosisgruppe 5
Vorbehandlungsgruppen 1 bis 4



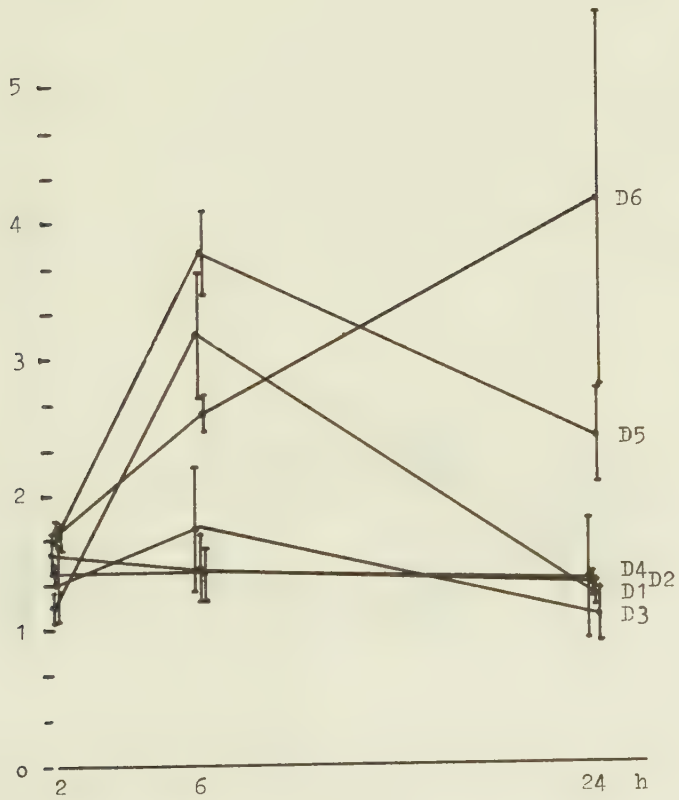
Graphik 17

mg/100 ml Kreatinin
Dosisgruppe 6
Vorbehandlungsgruppen 1 bis 4



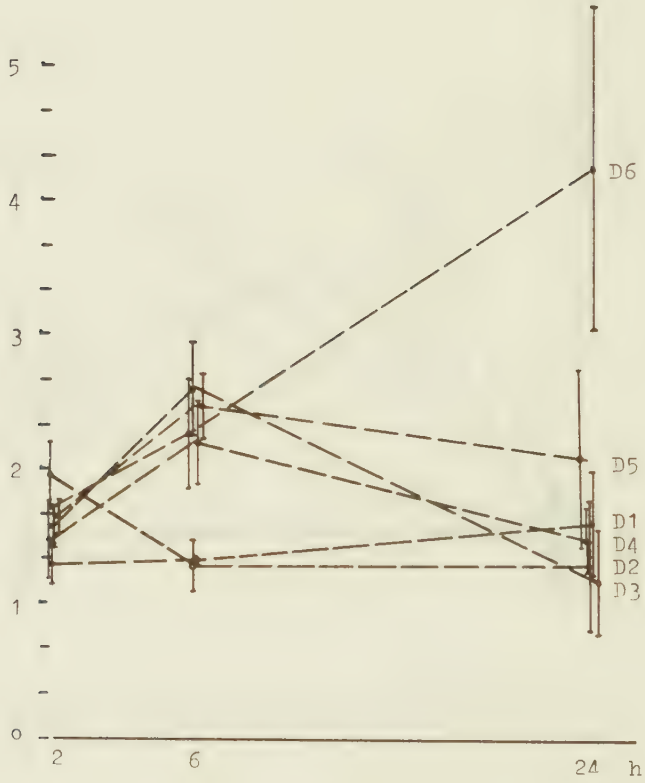
Graphik 18

mg/100 ml Kreatinin
Dosisgruppen 1 bis 6
Vorbehandlungsgruppe 1



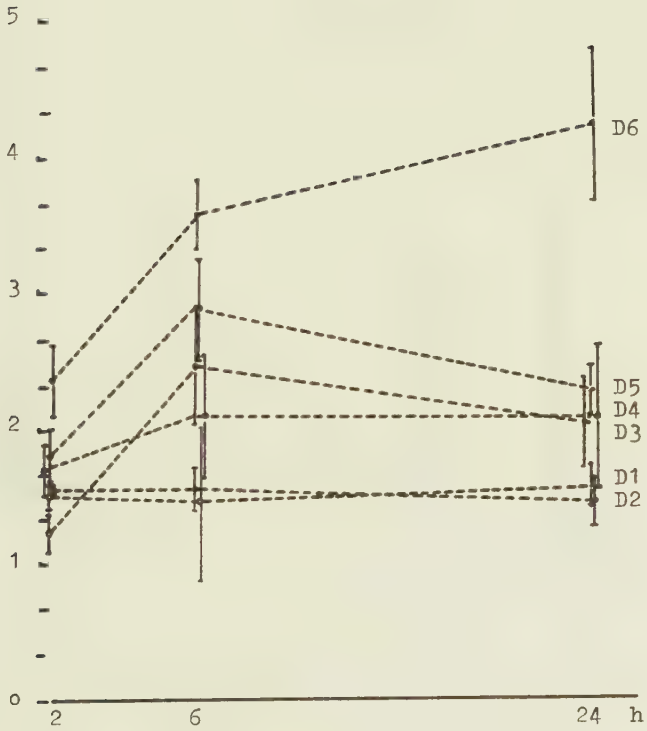
Graphik 19

mg/100 ml Kreatinin
Dosisgruppen 1 bis 6
Vorbehandlungsgruppe 2



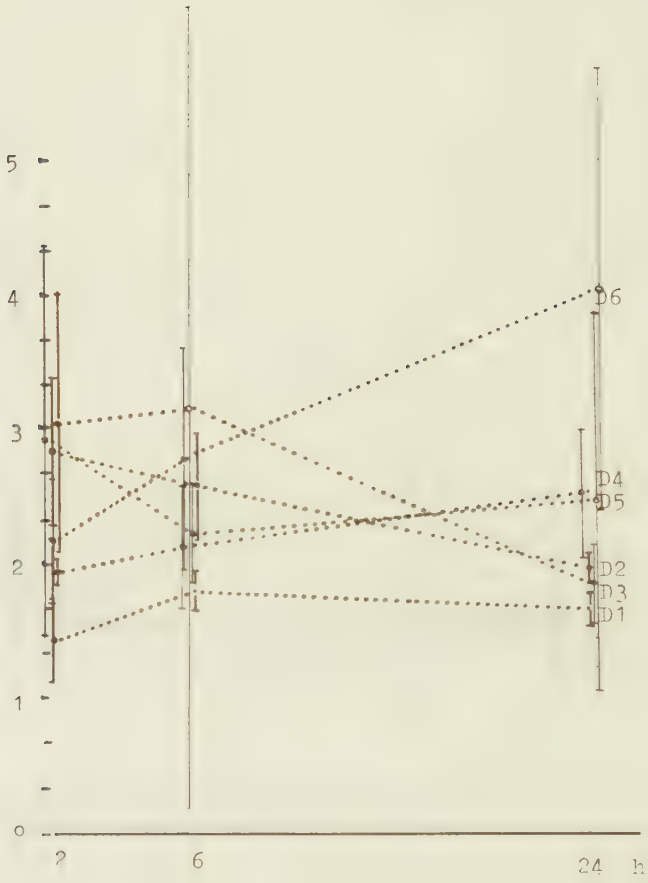
Graphik 20

mg/100 ml Kreatinin
Dosisgruppen 1 bis 6
Vorbehandlungsgruppe 3



Graphik 21

mg/100 ml Kreatinin
Dosisgruppen 1 bis 6
Vorbehandlungsgruppe 4

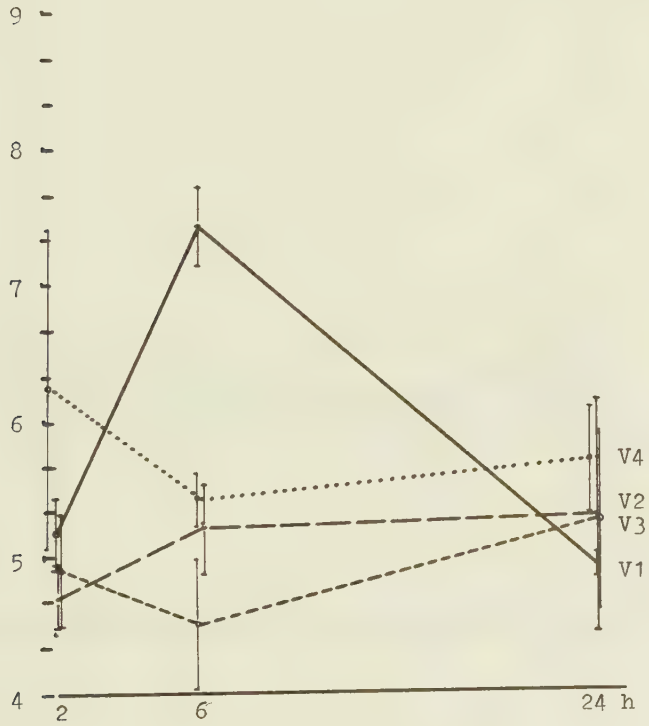


2.3.2.3. Kalium

In den Graphiken 22 bis 31 sind die Verläufe der Kaliumwerte in der schon bekannten Reihenfolge dargestellt. Von einheitlichen oder "zielgerichtetem" Verhalten der Werte selbst oder des Verlaufes der Werte während 24 Stunden kann nicht mehr gesprochen werden.

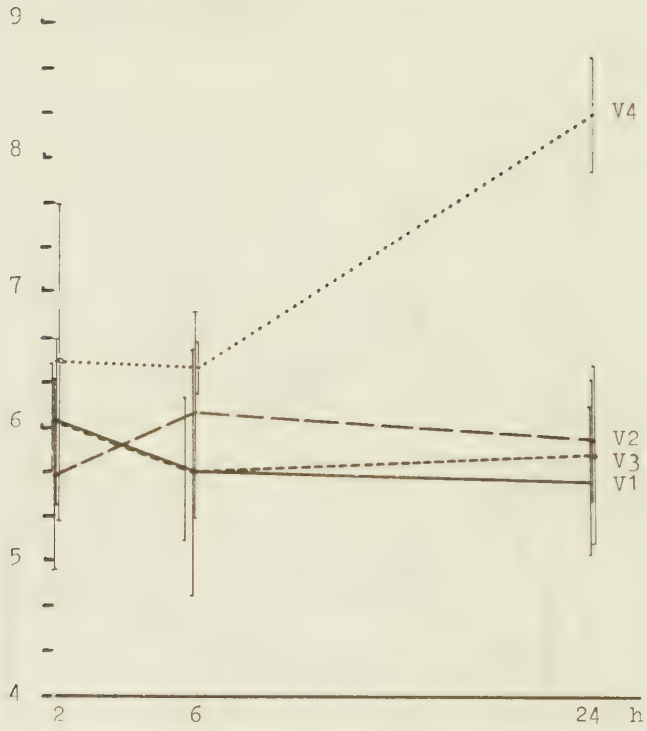
Graphik 22

mval/l Kalium
Dosisgruppe 1
Vorbehandlungsgruppen 1 bis 4



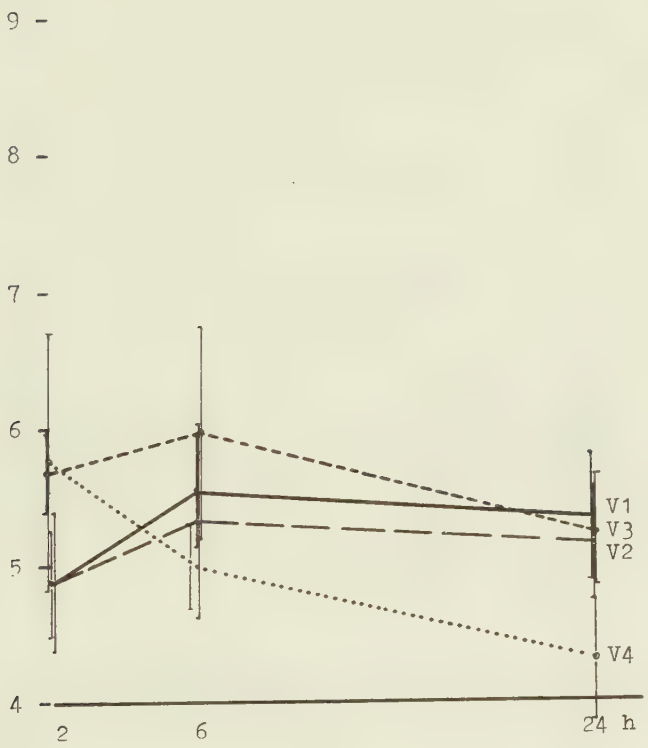
Graphik 23

mval/l Kalium
Dosisgruppe 2
Vorbehandlungsgruppen 1 bis 4



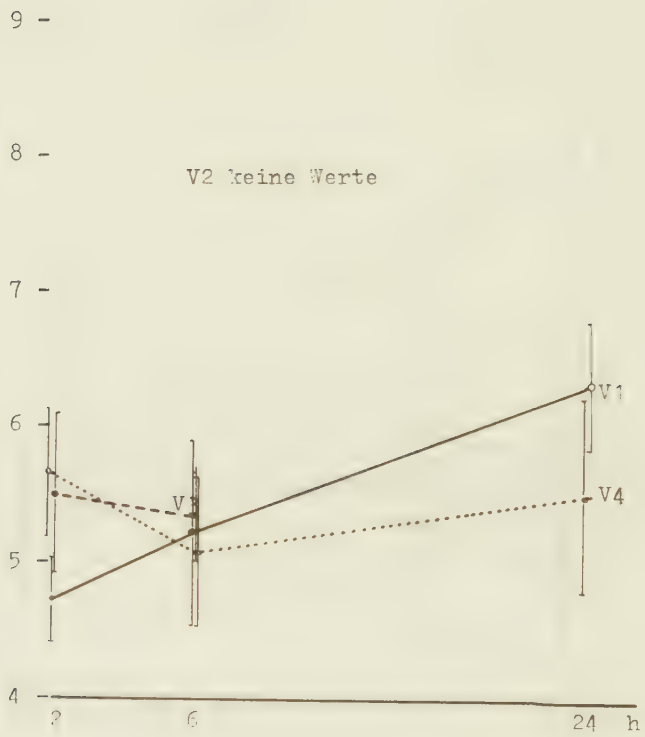
Graphik 24

mval/l Kalium
Dosisgruppe 3
Vorbehandlungsgruppen 1 bis 4



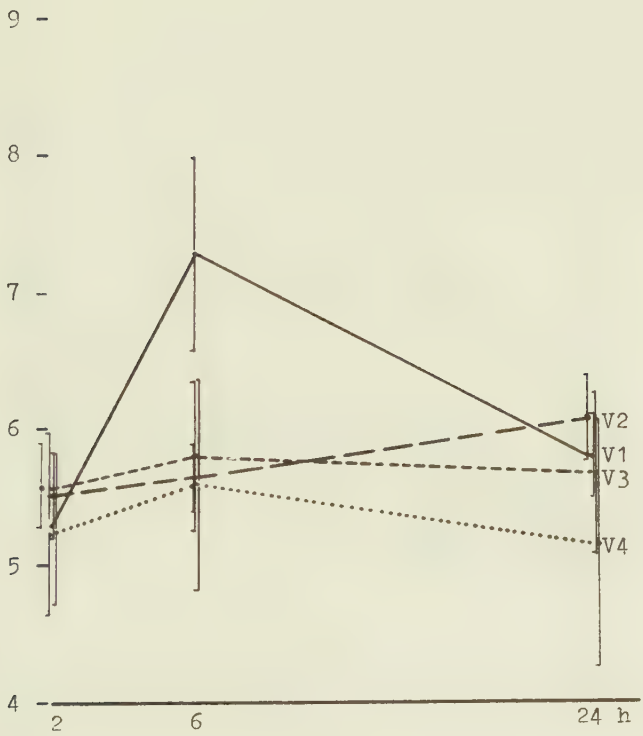
Graphik 25

mval/l Kalium
Dosisgruppe 4
Vorbehandlungsgruppen 1 bis 4



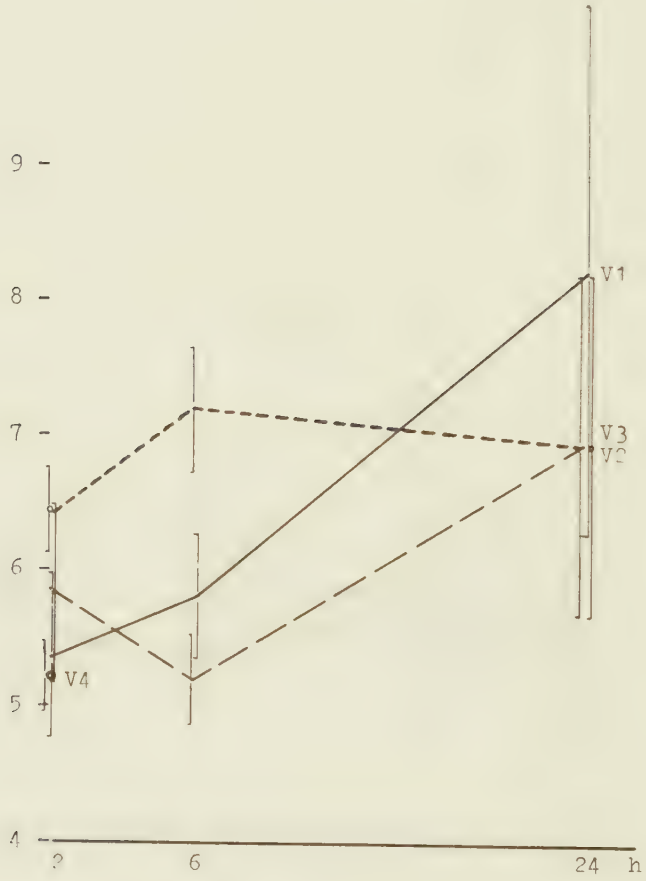
Graphik 26

mval/l Kalium
Dosisgruppe 5
Vorbehandlungsgruppen 1 bis 4



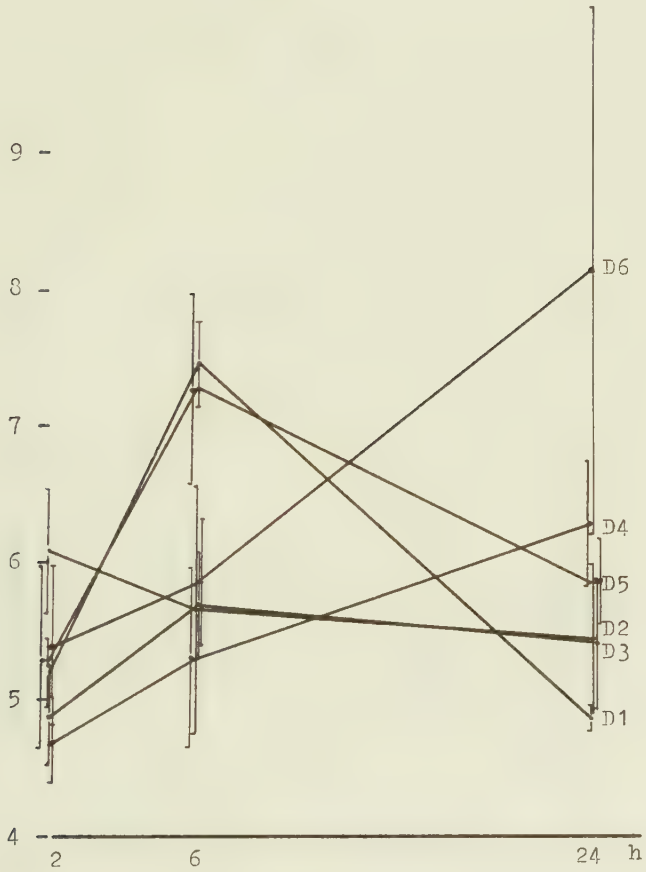
Graphik 27

mval/l Kalium
Dosierungsgruppe 6
Vorbehandlungsgruppen 1 bis 4



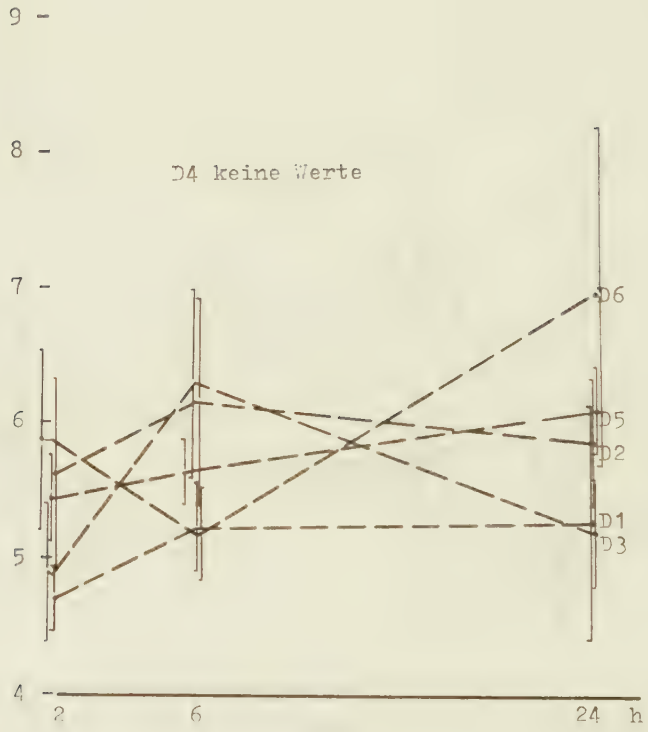
Graphik 28

mval/l Kalium
Dosisgruppen 1 - 6
Vorbehandlungsgruppe 1



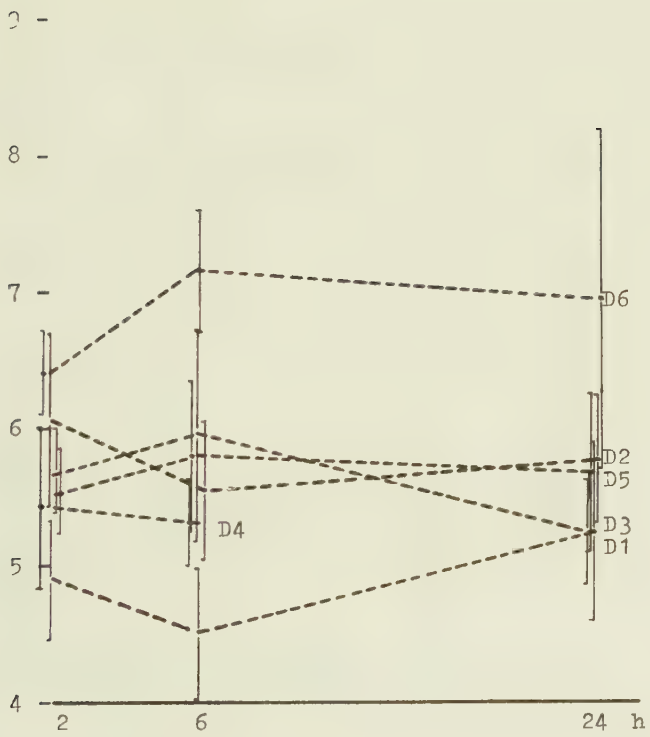
Graphik 29

mval/l Kalium
Dosisgruppen 1 - 6
Vorbehandlungsgruppe 2



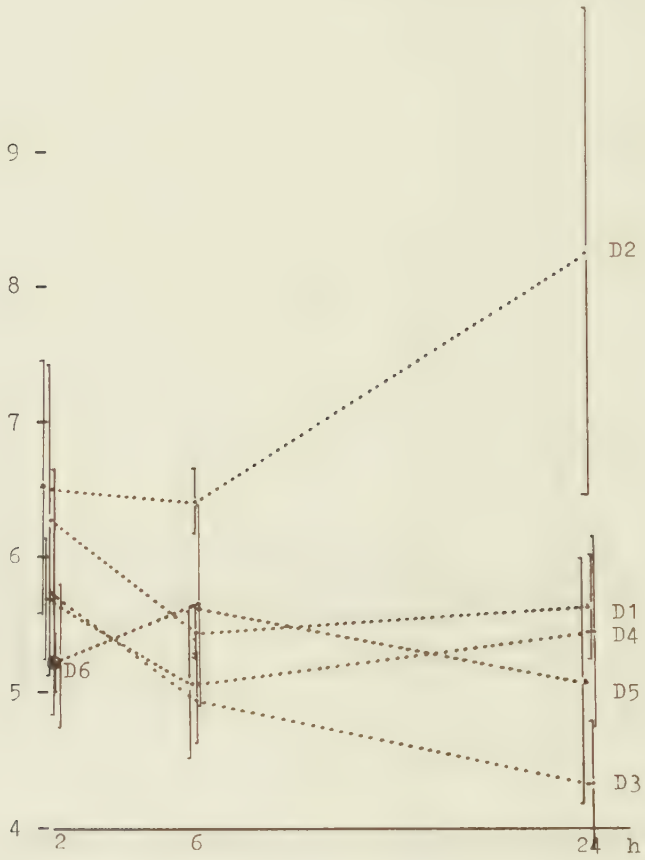
Graphik 30

mval/l Kalium
Dosisgruppen 1 - 6
Vorbehandlungsgruppe 3



Graphik 31

mval/l Kalium
Dosisgruppen 1 - 6
Vorbehandlungsgruppe 4



2.3.3. Histologie

Aus der Niederschrift der von Professor Prechtel erarbeiteten Befundsammlung erstellten wir eine Liste von 21 Einzelbefunden bzw. -diagnosen, die in den folgenden Graphiken zu 7 Befunden zusammengefaßt wurden. Diese Zusammenfassung soll zur Erläuterung der Spalten 1 bis 7 hier noch einmal nachvollzogen werden.

Liste der Einzelbefunde bzw. -diagnosen

1 Hyperämie
2 akute venöse Stauung
3 dilatierte Venen und/oder dilatierte Lymphgefäße/-spalten
4 dilatierte Tubuli (Rinde)
5 dilatierte Tubuli (Mark)
6 dilatiertes Becken
7 Hydronephrose
8 Markkegelspitzennekrose
9 Epithelnekrosen
10 Epithelverkalkungen
11 Epitheldegeneration
12 atrophische Tubuli
13 hypertrophische Tubuli
14 Tubulusregenerat/-proliferation
15 Entzündungszellinfiltrate
16 Entzündung
17 Fremdkörperreaktion
18 Entzündungsfolgen (Fibrosierungen, Narben)
19 interstitielle Fibrose
20 Sekret, Material, Eiweiß in Tubuli
21 Hb-Zylinder oder Erys in Tubuli

Zusammenfassung

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
			1			2	3					5				6			4	7

1 dilatierte Tubuli
2 Hydronephrose
3 Nekrose
4 Eiweiß in Tubuli
5 Hypertrophie
6 Entzündung
7 Erythrozyten

In den folgenden Graphiken 32 bis 38 sind die Befunde nicht quantitativ registriert, d. h. jedes einzelne + steht für einen Befund (z. B. dilatierte Tubuli) und damit auch für ein Tier. Die Ausgeprägtheit des Befundes bleibt unberücksichtigt. Eine quantitative Registrierung der histologischen Befunde findet sich im Anhang.

2.3.3.1. Graphiken 32 bis 38

Übersicht über die einzelnen histologischen Befunde, nicht-quantitive Registrierung

Graphik 32 — Dilatierte Tubuli

		0.0	0.4	0.7	1.0	2.0	3.5	
V 1	2 h		‡‡‡	+++	‡‡‡	+		
	6 h		‡++	+	‡‡‡	++		
	24 h		+	+	‡‡‡	‡++	‡++	
	>24 h			+		‡‡‡	‡++	
V 2	2 h	+	‡‡+		+			
	6 h	+	+++		+			
	24 h		++	+	‡++	+++	++	
	>24 h			+	+	+	++	
V 3	2 h		+++	+	++	+	+	
	6 h		+++	+	+	+	‡++	
	24 h		++		++	+	‡‡‡	
	>24 h	+	+			‡‡‡	‡‡‡	
V 4	2 h	++	+++	+++		+++	‡‡+	
	6 h		‡++	+++	+	+++	+++	
	24 h	++	++	+	+++	++	+++	
	>24 h	‡‡+	‡‡‡	++	+++	‡‡+	‡‡‡	

Zwei Tendenzen fallen in vorstehender Übersicht auf:

1. Innerhalb der Vorbehandlungsgruppen 1 bis 3 treten Tubulusdilatationen bei der Nulldosierung weniger häufig auf als bei den übrigen Dosisgruppen (ausgenommen Dosisgruppe 3 (0.7) in V2),

2. innerhalb der Vorbehandlungsgruppe 4 treten auch bei der Nulldosierung vermehrt Tubulusdilatationen auf.

Signifikant sind diese Unterschiede jedoch nur in V1 zwischen D1 (0.0) einerseits und D6, D5, D4 und D2 andererseits, außerdem in V2 zwischen D1 und D2, schließlich in V3 zwischen D1 und D6 und D1 und D2.

In V4 treten in einer Gruppe mit der höheren Dosierung signifikant weniger Dilatationen auf als in der nächst darunter gelegenen Dosisgruppe (0.7/0.4).

Signifikant mehr Tubulusdilatationen bei den Gruppen mit der höheren Dosierung sehen wir beim Vergleich der folgenden Paare: 3.5/0.7, 3.5/1.0, 3.5/2.0 in V3 und 1.0/0.7 in V1. (Vergleiche hierzu auch die Tabelle 47 der Seite 159.)

Der Vergleich "nebeneinanderliegender" Vorbehandlungskollektive ergibt bei dem Paar V1/V2 in D4 (1.0) signifikant mehr Tubulusdilatationen bei den nicht operierten Tieren als bei denen mit Scheinoperation.

Der Vergleich V2/V3 zeigt in D6 (3.5) signifikant mehr Dilatationen bei den Heminephrektomien, der von V3 und V4 in D1 (0.0) signifikant mehr dieser Veränderungen bei den 5/6-resezierten Tieren.

Graphik 33 Hydronephrose

	0.0	0.4	0.7	1.0	2.0	2.5	
0 h	+++		+++			+	
6 h	+++					+	
24 h	+		+++		++	++	V 1
>24 h		+				+	
2 h	+++		+		+	+	
6 h			+		+	+	
24 h	+		+		+++	+	V 2
>24 h		++					
0 h						+	
6 h			+				
24 h					+		V 3
>24 h							
2 h							
6 h	+						
24 h							V 4
>24 h							

In dieser Übersicht fällt eine Abnahme der Häufigkeit von Dilatationen einhergehend mit der Zunahme des Schweregrades des operativen Eingriffes auf.

Dies gilt für die Summe aller beobachteten Fälle, läßt sich auch innerhalb einiger Dosisgruppen nachvollziehen (D1, D3, D6), der Unterschied zwischen 2 nebeneinanderliegenden Vorbehandlungsgruppen ist jedoch für keine der Dosisgruppen signifikant (siehe Tabelle 54).

Der Dosisgruppenvergleich zeigt in V1 bei den Dosisgruppen D2 (0.4) und D4 (1.0) signifikant weniger Hydronephrosen als bei der Dosisgruppe D1 (0.0), ansonsten treten keine signifikanten Unterschiede auf (siehe Tabelle 48).

Beide Intervallgruppenvergleiche (Tabelle 50 und 60) ließen keine signifikanten Unterschiede erkennen.

Graphik 34

Nekrose

	0.0	0.4	0.7	1.0	2.0	3.5	
2 h							V 1
6 h							
24 h							
>24 h					‡‡‡	++	
2 h							V 2
6 h							
24 h					+		
>24 h				+	+++	+	
2 h							V 3
6 h				+			
24 h							
>24 h					+++	‡‡+	
2 h		+	+				V 4
6 h	+						
24 h		+	++				
>24 h			+	+	+	+	

Hinsichtlich des Befundes Nekrose fallen in dieser Darstellung drei Tendenzen ins Auge:

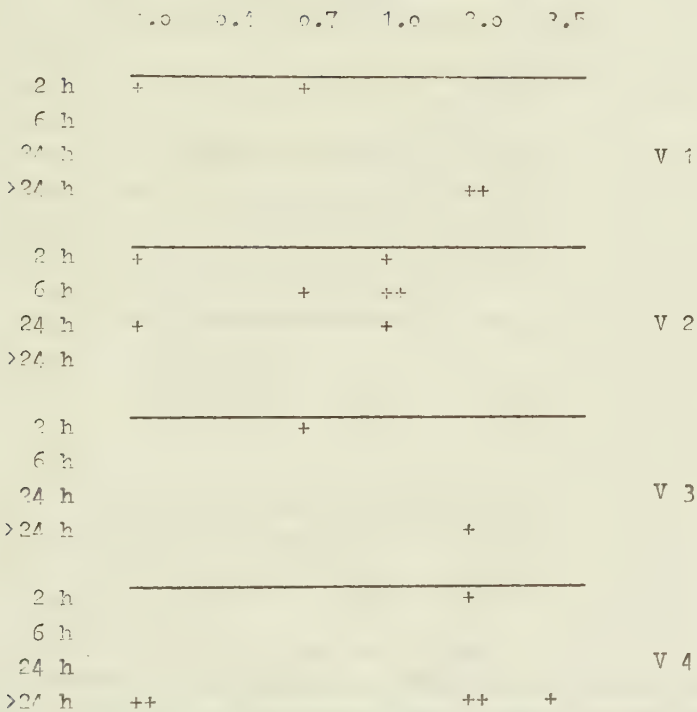
1. In V1, V2 und V3 findet sich dieses Befundmerkmal nur in den Dosisgruppen D4, D5 und D6, wobei mehr als 90 % in D5 und D6 vorkommen,

2. liegen wiederum über 90 % in der Intervallgruppe > 24 h,

3. diese Häufung der Nekrose-Befunde in Richtung hoher Dosierung und langer Zeit tritt bei der Vorbehandlungsgruppe V4 nicht auf, vielmehr kommen hier Nekrosen bei allen Dosis- und Intervallgruppen vor.

Signifikante Unterschiede treten jedoch nur in V1 bei den Intervallgruppenvergleichen 2/ >24, 6/ >24 und 24/ >24 bezüglich der Dosis 2.0 mg/kg auf (Tabelle 61).

Graphik 35 Hypertrophie



Die Übersicht über die Verteilung des histologischen Befundes Hypertrophie läßt keine Tendenzen oder Schwerpunkte erkennen, Dosisgruppenvergleich, Vorbehandlungsgruppenvergleich und beide Intervallgruppenvergleiche ergaben keine signifikanten Unterschiede (Tabellen 50, 54, 55 und 62).

Graphik 36

Entzündung

	0.0	0.4	0.7	1.0	2.0	3.5	
2 h	+						
6 h			+				
24 h	+		+				V 1
>24 h							
2 h	++	+	++	++	+++	+	
6 h	++		+	+		++	
24 h	+++			+	+	+	V 2
>24 h							
2 h							
6 h							
24 h						+	V 3
>24 h					+		
2 h	++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	
6 h	+++++	+++++	+++++	+++++	++++	+++++	
24 h	+++++	+++++	+++++++	+++++	+++++	+++++	V 4
>24 h	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	

In diesem Schaubild sind zwei Schwerpunkte zu beobachten: 1. Die mäßige Konzentrierung von Entzündungszeichen bei den scheinoperierten Tieren, wobei die Intervallgruppe >24 h keine Entzündungen aufweist, 2. die sehr starke Konzentrierung von Entzündungszeichen in der gesamten Gruppe der 5/6-resezierten Tiere.

Der Dosisgruppenvergleich läßt keine signifikanten Unterschiede erkennen, während der Vorbehandlungsgruppenvergleich V3/V4 bei allen Dosierungen signifikant mehr Entzündungszeichen in der Gruppe der 5/6-resezierten Tiere als in der Heminephrektomie-Gruppe zeigt. Beim Vergleich V2/V3 ergeben sich in D1 (0.0) signifikant mehr Entzündungszeichen bei den scheinoperierten als bei den heminephrektomierten Tieren. Intervallgruppenvergleich: keine signifikanten Unterschiede.

Graphik 37 Eiweiß, Material, Sekret in Tubuli

	0.0	0.4	0.7	1.0	2.0	2.5	
2 h		+	+	++		++	
6 h		+	+	+	+	+	
24 h		++	++	+++	++	+++	V 1
24 h			++		+++	+++	
2 h		+++	++	+	+	++	
6 h		+	+	+++	+	++	
24 h		+++	+	+	+++	+++	V 2
24 h			+++	+	+++	+++	
2 h		++		+	++	+++	
6 h		+	++	+++	+	+++	
24 h		+	+	+++	+	+++	V 3
24 h					+++	+++	
2 h						++	
6 h						+	
24 h							V 4
24 h		++	+			+	

Hier fällt ins Auge, daß in der Dosisgruppe D1 (0.0) keinerlei Eiweiß in den Tubuli auftaucht; in vielen Fällen scheint der Befund mit höherer Dosierung vermehrt vorzukommen, die Vorbehandlungsgruppe 4 (5/6-Resektion) zeigt vergleichsweise erheblich weniger Befunde dieser Art.

Der Dosisgruppenvergleich (Tabelle 52) ergibt signifikante Unterschiede beim Vergleich aller übrigen Dosisgruppen gegen D1 (0.0) in V2, beim Vergleich von D6 und D4 mit D1 in V3, außerdem beim Vergleich von D6 mit D2, D3 und D5 in V3 im Sinne zunehmender Veränderungen bei höherer Dosierung. Der Vorbehandlungsgruppenvergleich (Tabelle 54) ergibt beim Vergleich V3/V4 signifikant weniger Befunde bei den 5/6-resezierten Tieren in D4, D5 und D6. Der Intervallgruppenvergleich in V2/D2 ergibt nach 2 h signifikant mehr Befunde "Eiweiß" als nach Tötung oder Tod nach länger als 24 Stunden.

Graphik 38 Erythrozyten oder Hb-Zylinder in den Tubuli

	0.0	0.4	0.7	1.0	2.0	3.5	
2 h							
6 h							
24 h							V 1
24 h							
2 h						+	
6 h							
24 h						+	V 2
24 h							
2 h							
6 h							
24 h			+				V 3
24 h						+	
2 h							
6 h							
24 h							V 4
24 h							

An dieser Graphik ist zu erwähnen, daß die Befunde Erythrozyten nur in den Vorbehandlungsgruppen 2 und 3 (Scheinoperation und Heminephrektomie) vorkommen, nicht aber in V1 und V4. Drei von vier Befunden tauchen in D6, der Gruppe mit der höchsten Dosierung auf.

2.3.3.2. Kumulation

Den betroffenen Tieren wurde an 5 aufeinanderfolgenden Tagen 0,4 mg/kg Körpergewicht Aescin appliziert. Die Tötung erfolgte 72 Stunden post injectionem.

Graphik 39

	V1	V2	V3	V4
1 dil. Tub.			+	
2 Hydr neph	++++	+	+	
3 Nekr osen				
4 Ei- weiß				+
5 Hyper troph				+
6 Ent- zünd				++++
7 Ery				

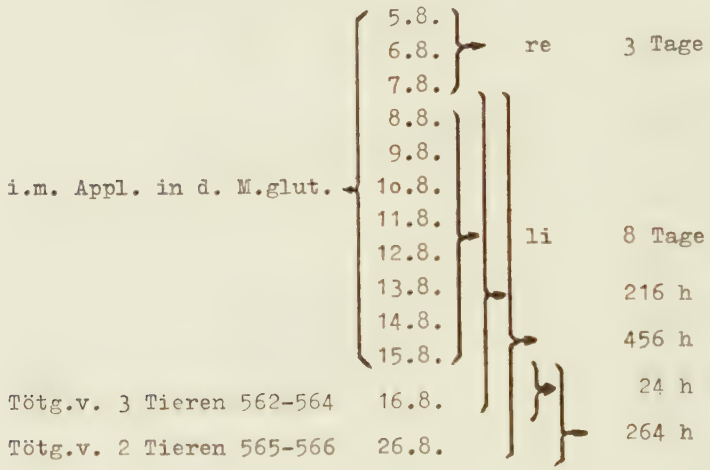
Außer dem massiven Auftreten von Entzündungszeichen in der Gruppe der 5/6-nephrektomierten Tiere sind keine Schwerpunkte zu erkennen. Der Befund: Hydronephrose tritt 6mal über V1 bis V3 verteilt auf (vergleiche Graphik 74 im Anhang).

2.3.3.3. Histologie der intramuskulären Injektionen

Wir spritzten 5 Versuchstieren an 3 aufeinanderfolgenden Tagen rechts und an 8 aufeinanderfolgenden Tagen links 0.4 mg/kg (0.1 ml) täglich in die Mm. glutaei und töteten sie nach einem

und nach elf Tagen. Da die letzte rechtsseitige und die erste linksseitige Injektion an zwei aufeinanderfolgenden Tagen erfolgte, ergeben sich wegen der zwei verschiedenen Tötungszeitpunkte 4 Intervalle nach letzter Injektion. Der Zeitplan verdeutlicht diesen Sachverhalt noch einmal.

Graphik 40



Wir erhalten also in folgender Graphik die 4 i.m.-Gruppen, deren einzeln aufgeführten Tieren die entsprechenden histologischen Befunde zugeordnet sind.

Graphik 41

Histologie 1-nxo.4-$z_{i.m.}$

		Nekrosen	Entzinf	Entzalte	Entzchro	Entzeitr	Entzgran	Myosossi
1-3xo.4-216	i.m.							
	562a				+			
	563a				++	++	++	
	564a	+	++					
1-3xo.4-456	i.m.							
	565a							+
	566a				++			
1-8xo.4- 24	i.m.							
	562	++		++		++		
	563	++	++		++		++	
	564					+++	+++	
1-8xo.4-264	i.m.							
	565				+			
	566		+					

Wir finden neben Nekrosen hauptsächlich alle Stadien der Entzündung mit häufigerem Auftreten bei der kurzen Zeit (24 h). Vergleichsweise fanden Uebel und Patt (35) bei Injektion von 0.1 und 0.2 mg/kg KG Aescin in den M. tibialis von Ratten und Meerschweinchen 24 Stunden post injectionem eine Myolyse der betroffenen Muskelfasern und starke leukozytäre interstitielle Infiltrate.

2.3.4. Absterberaten

Die Graphiken 42 und 43 zeigen deutlich, daß die Nulldosierung und die niedrigste Dosierung (0.4 mg/kg KG) keinen Einfluß auf die Lebensdauer der Versuchstiere hat. Dieses gilt für alle vier Vorbehandlungsgruppen.

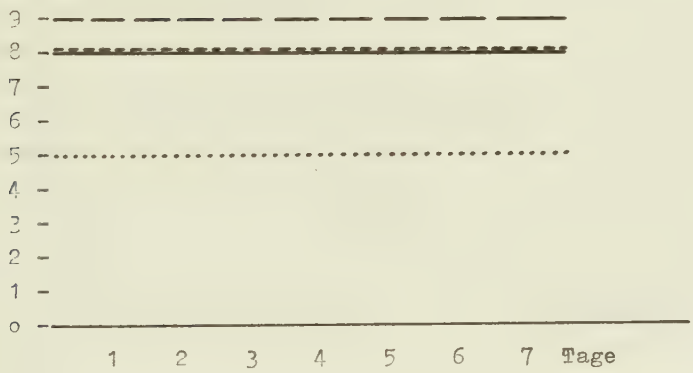
Graphik 44 registriert am 6. Tag nach Applikation einen Todesfall in der Vorbehandlungsgruppe 2, es ist also ein scheinoperiertes Tier betroffen, dem 0.7 mg/kg Aescin i.v. gespritzt wurde. Es gibt keinen Anhalt für einen Fremdeinfluß auf den Eintritt des Todes.

Ein anderes Bild bietet uns Graphik 45, die am 5. und 6. Tag je einen Todesfall ebenfalls der Vorbehandlungsgruppe 2 registriert. Auch hier gibt es keine Hinweise auf Einflüsse von außen. Dagegen versterben in der Vorbehandlungsgruppe 4 (5/6-Nephrektomie) 4 Tiere im Zeitraum zwischen dem 10. und dem 64. Tag.

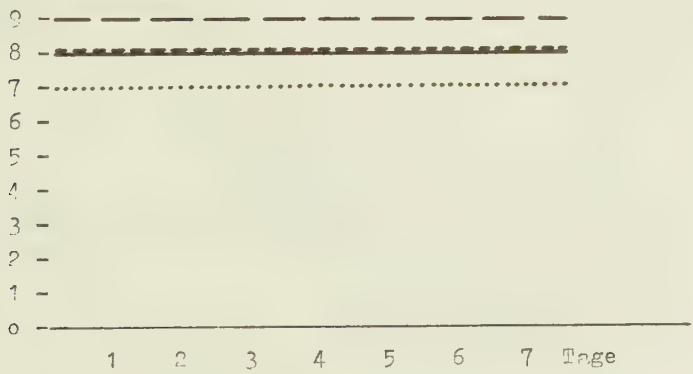
Die nun folgenden Graphiken 46 und 47 zeigen vergleichbare Bilder: Die ersten Todesfälle treten bereits nach 2 Tagen auf, wobei die Anzahl der am 2. Tag verstorbenen Tiere bei der Dosisgruppe 6 sehr viel größer ist, als bei der Dosisgruppe 5. Auffallend ist auch hier der lange Verteilungszeitraum für die spontanen Todesfälle bei den Vorbehandlungsgruppen 4 (bis 86 bzw. 79 Tage).

2.3.4.1. Aus den Überlebenszeiten der Versuchstiere aus der Intervallgruppe 4 (> 24 h) folgt die Verlaufsdarstellung der Absterberaten
(auf der Ordinate ist die Anzahl der Tiere aufgetragen)

Dosisgruppe 1 Graphik 42

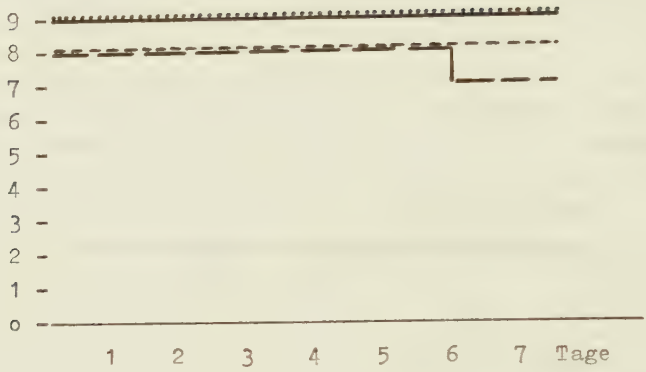


Dosisgruppe 2 Graphik 43



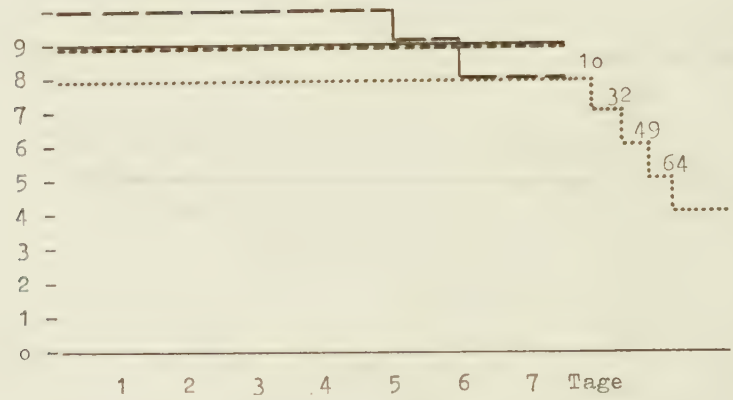
Dosisgruppe 3

Graphik 44

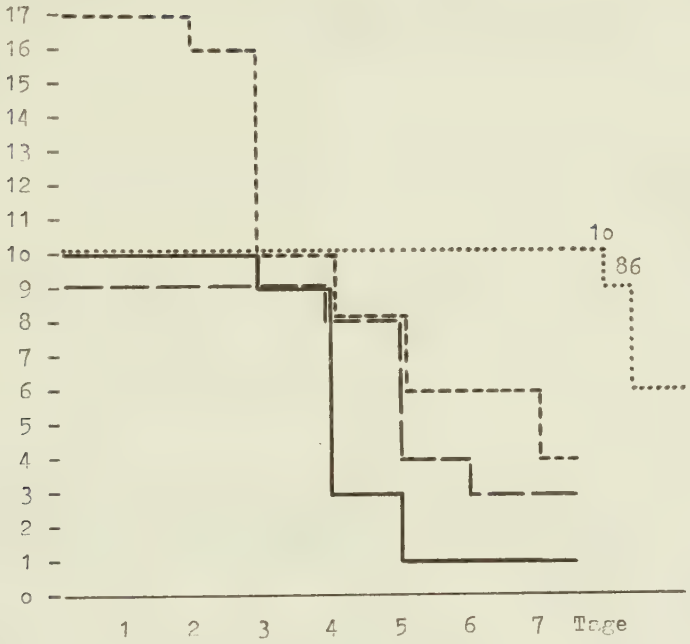


Dosisgruppe 4

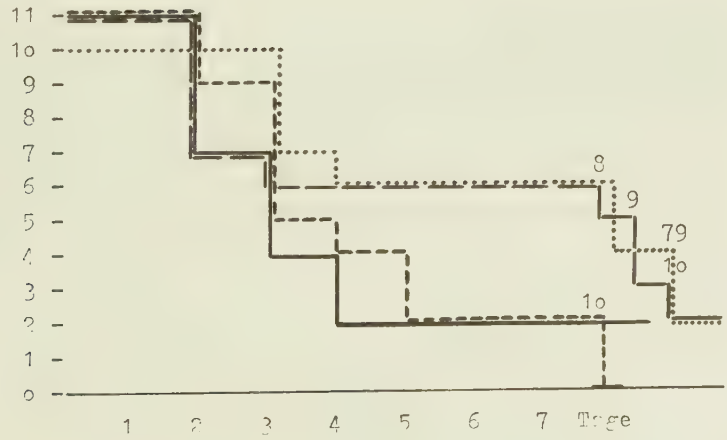
Graphik 45



Dosisgruppe 5 Graphik 46



Dosisgruppe 6 Graphik 47



2.3.4.2. Zur Erstellung der Dosis-Letalitätskurve errechnen wir aus den Absterberaten den prozentualen Anteil der spontan verstorbenen Tiere.

Tabelle 3

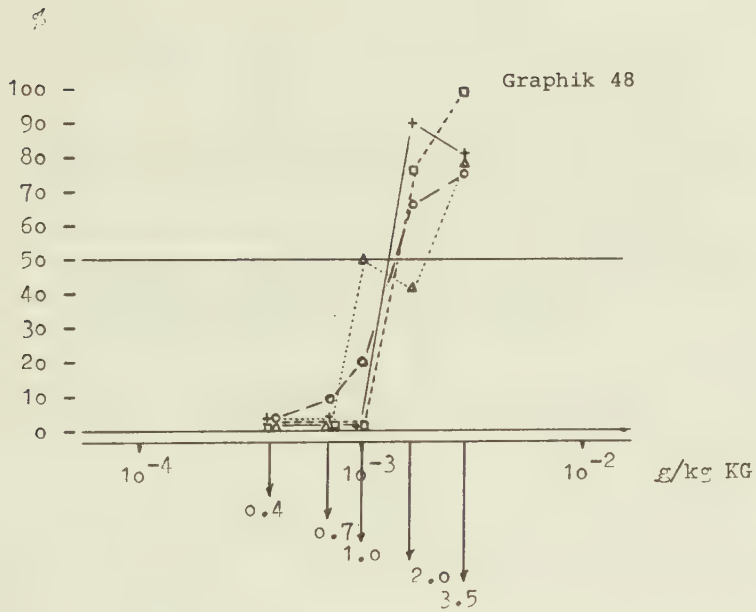
Dosisgruppe / Vorbehandlungsgruppe	1	2	3	4	5	6
1	0	0	0	0	90	82
2	0	0	12.5	20	67	75
3	0	0	0	0	77	100
4	0	0	0	50	40	80

Es wird zu diskutieren sein, auf welches Zeitintervall solche Prozentzahlen zu beziehen sind. In diesem Fall berücksichtigten wir alle Todesfälle, die während des Zeitraumes der Langzeitbeobachtung auftraten.

In den folgenden Graphiken 48 und 49 werden die vier Vorbehandlungsgruppen durch unterschiedlich gestaltete Punkte im Koordinatensystem getrennt:

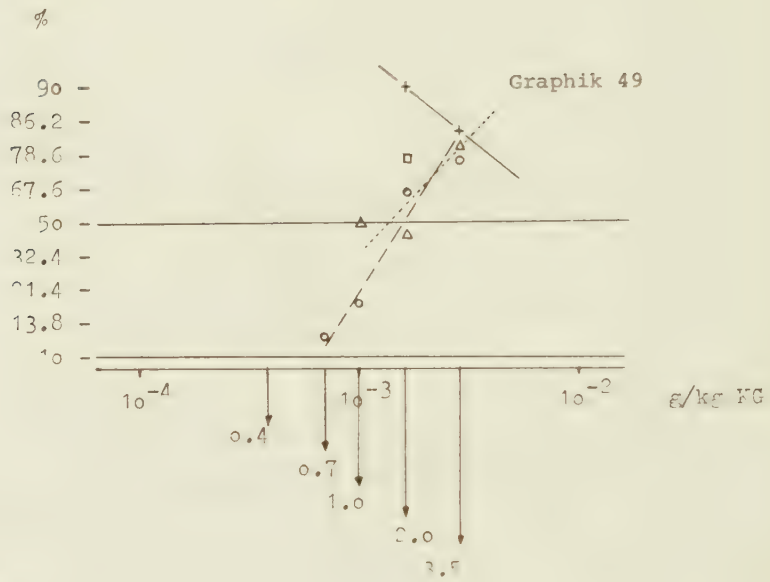
Vorbehandlungs-Gruppe 1 +
Vorbehandlungs-Gruppe 2 ○
Vorbehandlungs-Gruppe 3 □
Vorbehandlungs-Gruppe 4 △

Graphische Darstellung der Dosis-Letalitätsbeziehung, einfach logarithmisch



Die Schnittpunkte der, bei genügend hohen Fallzahlen, S-förmigen Kurven mit der 50 % Abszisse legen auf der 0 %-Abszisse die DL 50 fest. Letztere liegen nach dieser Darstellung für die Vorbehandlungsgruppen 1, 2 und 3 zwischen 1 und 2 mg/kg KG. Für die 5/6-nephrektomierten Tiere (V4) kann man nur eine sehr unsichere Aussage bezüglich der DL 50 machen. Sie liegt zwischen 1 und 3 mg/kg KG.

Graphische Darstellung der Dosis-Letalitätsbeziehung, doppelt logarithmisch



In der doppelt logarithmischen Darstellung der Absterberaten für die einzelnen Vorbehandlungsgruppen wird deutlich, warum die mittlere letale Dosis (DL 50) nur für die Vorbehandlungsgruppen V2 und V4 angegeben werden kann (vergleiche hierzu auch die Ergebnisse der numerisch-mathematischen Auswertung der Absterberaten).

In dieser Darstellung rücken die Ordinatenpunkte 0 und 100 % nach minus- bzw. plus-unendlich. Somit wird die Steigung der Geraden durch die Punkte der Vorbehandlungsgruppe 1 (+) negativ, somit eine Aussage über die mittlere letale Dosis unmöglich. Für die Vorbehandlungsgruppe 3 (□) reduziert sich die Zahl der auswertbaren Punkte auf eins, eine Regressionsgerade ist nicht bestimmbar, eine Aussage über die mittlere letale Dosis auch hier nicht möglich. Es ergeben sich für die Vorbehandlungsgruppen 2 und 4 DL 50-Werte zwischen 1 und 2 mg/kg KG.

Berechnung der mittleren letalen Dosis (DL 50)

Aus der Absterbeordnung der innerhalb der ersten acht Tage nach Aescinapplikation spontan verstorbenen Versuchstiere wurden für die scheinoperierten Ratten und für die Tiere mit 5/6-resezierter Niere folgende mittlere letale Dosen berechnet:

Vorbehandlungsgruppe 2 (Scheinoperierte): 2.06 ± 1.2 mg/kg
Vorbehandlungsgruppe 4 (5/6-Resezierte): 2.23 ± 1.4 mg/kg

Für die Vorbehandlungsgruppen 1 und 3 konnten die DL 50-Werte nicht berechnet werden, da in V1 der Tangens des Steigungswinkels der Regressionsgeraden negativ und in V3 die Matrix der Differentialquotienten singulär war (vergleiche hierzu auch die Kommentare zur doppelt logarithmischen Darstellung der Dosis-Letalitätsbeziehung (Graphik 49) auf Seite 82).

Der Vergleich dieser vom IFNS berechneten DL 50-Werte mit den aus den Graphiken ermittelten Werten ergibt eine gute Übereinstimmung.

Vogel und Mitarbeiter kamen 1970 zu ähnlichen Ergebnissen (36), während Lorenz und Marek 1960 DL 50-Werte von 16.8 mg/kg nach 24 Stunden und 12.3 mg/kg nach dem 5 Tage andauernden Nachsterbens angeben (19).

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung der klinisch-chemischen und der histologischen Daten sind im Anhang ausführlich dargestellt (Tabellen 45 - 67), an dieser Stelle sollen die wichtigsten Ergebnisse hervorgehoben werden:

2.3.5. Übersicht über die wichtigsten statistischen Ergebnisse

2.3.5.1. Klinisch-chemische Parameter (vergleiche Tabelle 45 und 48 im Anhang)

Harnstoff-N

Im Vorbehandlungsgruppenvergleich zeigen bei der Nulldosierung die beiden Kontrollgruppen (nichtoperierte und scheinoperierte Tiere) keine signifikanten Unterschiede. Jedoch ist, entsprechend der Vorschädigung, der Harnstoff-N bei V3 (Heminephrektomie) signifikant höher als bei V2 (Scheinoperation) und ebenso bei V4 (5/6-Nephrektomie) überzufällig höher als bei V3.

Bei den verschiedenen Aescinapplikationen sind die Unterschiede zwischen den Gruppen V3 und V4 signifikant im Sinne höherer Werte bei den stärker vorgeschädigten 5/6-resezierten Tieren für die Dosierungen D2, D3 und D6 (0.4, 0.7 und 3.5 mg/kg KG), nicht aber für die dazwischenliegenden (1.0 und 2.0 mg/kg KG).

Beim Vergleich der Dosisgruppen liegen die Harnstoff-N-Werte bei den nichtoperierten Tieren (V1) für alle Dosierungen außer der niedrigsten (0.4 mg/kg KG) signifikant höher gegenüber der Nulldosierung. Bei den scheinoperierten Tieren (V2) finden sich Signifikanzen gleicher Richtung bei allen Dosisgruppen außer D2 (0.7 mg/kg). Die Gruppe der heminephrektomierten Tiere (V3) zeigt nur in D4 (1.0 mg/kg KG) signifikant höhere Harnstoffwerte, während bei den 5/6-nephrektomierten Ratten (V4) kein signifikanter Harnstoff-N-Anstieg gegenüber der Nulldosierung zu beobachten ist.

Kreatinin

Die Kreatininwerte weisen in dem Vorbehandlungsgruppenvergleich bei der Nulldosierung keine signifikanten Unterschiede auf.

Im Dosisgruppenvergleich konnten Abhängigkeiten von der Dosishöhe und dem Vorschädigungsgrad nachgewiesen werden. Bei den

nichtoperierten Tieren (V1) tritt nur in den höheren Dosierungen mit 2.0 und 3.5 mg/kg KG ein signifikant höherer Kreatininwert gegenüber der Nulldosierung auf, bei den scheinoperierten (V2) und den heminephrektomierten Tieren (V3) auch schon bei einer Dosierung mit 1.0 mg/kg und bei den am stärksten vorgeschädigten 5/6-nephrektomierten Ratten (V4) in allen Dosisgruppen.

Kalium

Der Kaliumgehalt des Serums zeigt beim Dosisgruppenvergleich innerhalb der nichtoperierten Gruppe keine Unterschiede zwischen den Dosen. In der Gruppe der scheinoperierten Ratten treten gesicherte erhöhte Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe in den Dosisgruppen D2 (0.4), D4 (1.0) und D5 (2.0) auf. In der Gruppe der heminephrektomierten Tiere sind die Werte gegenüber der Dosisgruppe D1 (0.0) bei allen Aescin-Gruppen erhöht. In der Gruppe der 5/6-resezierten Versuchstiere findet sich eine Erhöhung in D2 (0.4), eine Erniedrigung in D4 (1.0) und D5 (2.0).

Hier läßt sich keine Tendenz oder Abhängigkeit von der Dosierung bzw. dem Vorschädigungsgrad erkennen.

2.3.5.2. Histologische Befunde

Im Vergleich der Dosisgruppen mit der Kontrollgruppe D1 (0.0 mg) zeigen die nichtoperierten Ratten (V1) für alle Dosierungen außer 0.7 mg/kg KG signifikant häufiger das Merkmal "dilatierte Tubuli", die scheinoperierten (V2) nur bei der Dosierung 0.4 mg/kg KG und die heminephrektomierten Ratten (V3) bei 0.4 und 3.5 mg/kg KG.

Der Befund "Eiweiß in den Tubuli" findet sich in der Gruppe der scheinoperierten Tiere (V2) bei allen Dosierungen signifikant häufiger als in der Nulldosierung (vergleiche Tabelle 47 - 53 im Anhang).

Vergleicht man die Vorbehandlungskollektive untereinander, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen V3 und V4 (Heminephrektomie und 5/6-Nephrektomie) in bezug auf das Merkmal "Entzündung": die 5/6 nephrektomierten zeigen überzufällig mehr Entzündungszeichen als die heminephrektomierten Tiere (siehe Tabelle 54).

Merkmal "Nekrose"

Vergleicht man die Intervallgruppe 4 (= Tötung nach mehr als 24 h) mit der Gesamtheit der übrigen Intervallgruppen (= Tötung nach 2, 6 und 24 h), so zeigt sich eine Signifikanz bei der Dosis 2.0 mg/kg für die Gruppen V1 und V2 und bei Dosis 3.5 mg/kg für die Gruppe V3 im Sinne von mehr Nekrosen in Richtung hoher Dosierung und längerer Zeiten (vergleiche Tabellen 57 und 58).

3. Diskussion

Die Frage einer möglichen Nephrotoxizität des beta-Aescin wurde durch verschiedene Veröffentlichungen über postoperatives oder posttraumatisches Nierenversagen bei Kindern aufgeworfen (14, 13, 9, 4).

Laut Bekanntgabe der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im Heft 31 vom 1. August 1974 des Deutschen Ärzteblattes konnte in 108 Fällen eine Beteiligung des beta-Aescin an Nierenfunktionsstörungen bzw. Nierenversagen nicht ausgeschlossen werden, stets lag eine Überdosierung vor.

Die bisherigen tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen über die Toxizität von beta-Aescin konnten keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen Aescin-Applikation und Nierenschädigung aufzeigen (30, 39).

Bei den akuten i.v. Vergiftungen von Ratten mit 10 - 15 mg/kg fand sich zwar das typische Bild der Hämolyse- oder Chromoproteinniere, jedoch ist nach Meinung der Autoren die Todesursache eher in der akuten Hypoxie als im Nierenversagen zu suchen (35, 36).

Die Frage nach der Nephrotoxizität eines Stoffes läßt sich am besten am Organismus mit bereits vorgeschädigter Niere beantworten, da mit steigendem Ausmaß der Schädigung die Kompensationsmöglichkeit immer geringer wird. Toxische Einflüsse müßten sich somit unmittelbar manifestieren. Aus diesen Gründen, der Bewährtheit des Verfahrens und der Praktikabilität wegen wählten wir als Modell der eingeschränkten Nierenfunktion die Methode der Teilnehprektomie an Ratten (vergl. 2.1.2.1. auf den Seiten 8, 9, 10) (22, 28, 27, 15, 16, 17, 7, 18).

Als Grundlage zur Prüfung des gewählten Modells betrachten wir im folgenden einige Fakten der Pathologie der chronischen Niereninsuffizienz, bei der definitionsgemäß ein zunehmender Ausfall von Nephren auftritt (22).

Die Verminderung der Anzahl der Nephren kommt unter anderem zunächst in einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate zum Ausdruck. Diese Abnahme wird, entsprechend der "intakte-Nephren-Theorie" (s. S. 91), durch Hypertrophie der Nephren kompensiert. Bei noch weiterer Verringerung der Anzahl der Nephren reichen die Kompensationsmöglichkeiten nicht mehr aus, die Retentionswerte steigen an. Die ersten funktionellen Veränderungen in Form eines Anstiegs von Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff machen sich bemerkbar, wenn die Filtrationsrate auf 50 bis 30 % der Norm abgefallen ist (22).

Der kompensatorischen relativen Erhöhung des Glomerulumfiltrates nach Ausfall funktionsfähigen Nierengewebes entspricht eine relative Mehrausscheidung verschiedener Stoffe, unter anderem von Kalium.

Dennoch kommt es bei fortgeschrittenen Stadien chronischer Niereninsuffizienz zur Ausbildung einer Hyperkaliämie: Wegen der verminderten Primärharnmenge sinkt die Menge filtrierten Kaliums. Die Folge ist eine vermehrte Sekretion in den distalen Tubuli. Unter zusätzlicher Kaliumbelastung, die bereits durch die azidotische Stoffwechsellage gegeben ist, wird ab einer bestimmten Endharnmenge (beim Menschen um 500 ml) das Transportmaximum für die Kaliumsekretion erreicht, die Kaliumkonzentration im Blut steigt an (23).

Mit der Bestimmung der Kaliumwerte erhalten wir die Möglichkeit, eine sehr weitgehend eingeschränkte Nierenfunktion zu diagnostizieren.

Wir konnten an unseren Versuchstieren eine gesicherte Korrelation zwischen der Reduzierung von Nierengewebe und einem Anstieg des Serum-Harnstoff beobachten.

Das weniger deutliche Reagieren des Serum-Kreatinin mag einerseits durch die multifaktorielle Beeinflussung der glomerulären Filtrationsrate bedingt sein. Nach Ganong hängt sie ab von dem Blutdruck in den Kapillaren der Glomeruli, dem Flüssigkeitsdruck in der Bowman'schen Kapsel (Erhöhung bei Obstruktion des

Ureters oder Ödem der Niere), dem onkotischen Druck, der Permeabilität des glomerulären Filters und dessen Gesamtfläche (5). Andererseits ist das Verhalten des Serum-Kreatinin Hinweis dafür, daß bei dem von uns benutzten Versuchsmodell keine stärkergradige Verminderung des Glomerulumfiltrates auftritt (14, 29).

Die Serum-Kalium-Werte der 5/6-nephrektomierten Ratten liegen zwar signifikant über denen der heminephrektomierten Versuchstiere, die weitgehend dazwischen verlaufende Kalium-Kurve der scheinoperierten Tiere und der extremen Schwankungen unterworfene Verlauf der Kurve bei den nicht operierten Tieren machen jedoch eine pathophysiologisch sinnvolle Deutung unmöglich.

Zusammenfassend stellen wir in Übereinstimmung mit anderen Autoren fest, daß das gewählte Modell der Nierenfunktionseinschränkung durch Teilnephrektomie geeignet ist, die renale Situation der Versuchstiere zu verdeutlichen. Die 5/6-Nephrektomie bewirkt bei unbehandelten Ratten im Durchschnitt eine Harnstoff-N-Erhöhung um etwa 100 %, die Einschränkung der Nierenfunktion ist jedoch noch nicht so stark, daß signifikante Erhöhungen des Serum Kreatinin beobachtet werden. Die von uns bestimmten Kalium-Werte scheinen wegen großer Schwankungen nicht geeignet, Informationen über die Nierenfunktion unserer Versuchstiere zu geben.

Wir betrachten im folgenden das Verhalten der klinisch-chemischen Parameter unter Aescin-Applikation.

Der Harnstoff-N im Serum reagiert bei den nicht operierten Ratten und allen Dosisgruppen mit signifikanten Erhöhungen gegenüber der Null-Dosisgruppe (D1). Diese statistisch gesicherten Unterschiede zwischen den Serum-Harnstoff-Konzentrationen verschwinden mit steigendem Schädigungsgrad der Vorbehandlung, bis bei den 5/6-nephrektomierten Ratten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Dosisgruppe D1 (0.0) und allen anderen Dosisgruppen mehr auftreten: mit zunehmender Belastung des Rattenorganismus durch die Vorbehandlung werden die Aescin-bedingten Harnstoff-N-Erhöhungen, die in der unbehandelten Kontrollgruppe V1 ab 0.7 mg/kg auftreten, verdeckt.

Die Kreatinin-Konzentration im Serum zeigt ein ganz anderes Verhalten: sie zeigt im Dosisgruppenvergleich in V1 (ohne Operation) erst ab D5 (2.0) einen signifikanten Unterschied zu D1 (0.0). Bei den scheinoperierten und heminephrektomierten Tieren ist dies zusätzlich bei D4 (1.0) der Fall, bei den 5/6-nephrektomierten Ratten sogar in allen Aescin-Gruppen (vergleiche hierzu Tabelle 45 Teil I.1.3 im Anhang). Zwar sind die Verläufe größeren Schwankungen unterworfen als der Harnstoff-N, doch addieren sich zunehmende operative Schädigung und zunehmende Aescin-Wirkung. Dies zeigen deutlich die Signifikanzverhältnisse, wie sie unter 2.3.5.1. auf den Seiten 84 u. 85 dargestellt sind.

Die Serum-Kalium-Werte lassen sowohl beim Vorbehandlungsvergleich als auch beim Vergleich der Dosisgruppen Signifikanzen mit gegensinnigen Tendenzen erkennen. Eine Beeinflussung mancher Kalium-Werte durch postmortale Hämolyse ist nicht auszuschließen. Es ist uns daher nicht möglich, diese Werte zur Beurteilung der renalen Situation unserer Versuchstiere heranzuziehen.

Im folgenden Teil der Diskussion untersuchen wir die histologischen Ergebnisse.

Entsprechend der "intakte-Nephren-Theorie", derzufolge sich die intakten, allein die Funktion aufrechterhaltenden Nephren, durch Hypertrophie und Dilatation an den Untergang von Nierengewebe adaptieren (22), gelten diese Merkmale als wichtige Kennzeichen eingeschränkter Nierenfunktion.
Eine Tendenz zur Dosisabhängigkeit des Befundes "Dilatierte Tubuli" läßt sich erkennen, signifikante Dosisgruppenunterschiede unterstützen jedoch in nur 11 von 60 Vergleichen diese Tendenz. Der oben beschriebene Anpassungsvorgang, durch eine Funktionseinschränkung bedingt, ist in unserem Fall durchaus zu vermuten, es kann jedoch nicht zwingend auf eine Nierenschädigung durch die untersuchte Substanz geschlossen werden.
Die beobachtete Häufung der Befunde "Hydronephrose" bei den am wenigsten geschädigten Versuchstiergruppen entzieht sich einer begründeten Erklärung, eine Dosisabhängigkeit läßt sich auch nicht als Tendenz erkennen, eine Schädigung der Niere durch den Wirkstoff wird bezüglich dieses Merkmals ausgeschlossen.

Das Merkmal "Nekrose" hat als irreversible Veränderung des tubulären Apparates (meist als Markkegelspitzennekrosen in unseren histologischen Schnitten imponierend) eine besondere Bedeutung für die Beurteilung der Nephrotoxizität des untersuchten Wirkstoffes. Eine deutliche Tendenz zu Dosis- und Zeitabhängigkeit ist innerhalb der Vorbehandlungsgruppen V1 bis V3 zu erkennen, ein eindeutiger Hinweis auf eine dosisabhängige Nierenschädigung ist trotz der Signifikanzverhältnisse in den Tabellen 57 und 58 nicht gegeben. Die Befunde aus der Vorbehandlungsgruppe V4 sind eventuell als operationsbedingte Schäden anzusehen, sie lassen keine Dosisabhängigkeit erkennen.

Die nach der "intakte-Nephren-Theorie" zu erwartende, dem Auftreten der Tubulusdilatationen parallellaufende Verteilung der Befunde "Hypertrophie" bleibt aus, durch die daraus resultierenden Signifikanzverhältnisse läßt sich keine Wirkung von Aescin auf die Entstehung von Tubulushypertrophien nachweisen.

Die Verteilung der "Entzündungszeichen" läßt in Hinsicht auf die Dosierung keinerlei Tendenzen erkennen; deren Verteilung bezüglich der Vorbehandlung zeigt eine deutliche Abhängigkeit von der Art des operativen Eingriffes: die Scheinoperation in unmittelbarer Nähe der später untersuchten Niere hinterläßt geringe Entzündungszeichen, die sich bei den längere Zeit überlebenden Tieren als rückbildungsfähig erweisen (V2). Der direkte operative Eingriff an der untersuchten Niere (V4) hinterläßt massive Entzündungen, die auch nach einem längeren Zeitraum noch nachweisbar sind. Die Entzündungszeichen fehlen bei den Vorbehandlungsgruppen V1 und V3 fast gänzlich, da in ersterer Gruppe der Eingriff fehlt, bei den heminephrektomierten Tieren die verbleibende kontralaterale Niere, die in keiner unmittelbaren anatomischen Beziehung zum Operationsgebiet steht, histologisch untersucht wurde.

Eine Wirkung von Aescin bezüglich Entstehung und Beeinflussung von Entzündungen an Rattennieren, die entsprechend unserem Versuchsaufbau vorbehandelt wurden, ist nicht nachweisbar.
Beim Befund "Eiweiß in den Tubuli" ist eine gewisse Dosisabhängigkeit im Sinne von "keine Veränderungen bei der Nulldosierung,

Veränderungen in allen anderen Dosisgruppen" zu beobachten. Signifikant ist dies für die gesamte Vorbehandlungsgruppe V2, vereinzelt auch für V1 und V3.

Das Fehlen des Befundes Eiweiß in der Vorbehandlungsgruppe V4 (5/6-Resektion) mag aus einem gewissen Überdeckungseffekt durch Entzündungszeichen und Nekrosebefunde resultieren. Insgesamt wird eine Wirkung des Medikaments auf die Ansammlung von Eiweiß, übrigem Material oder Sekret nicht ausgeschlossen. Die Kombination "zunehmende Vorschädigung + Aescinapplikation in steigender Dosierung" hat keinen ursächlichen Einfluß auf die Ansammlung von Eiweiß in den Tubuli.

Die Seltenheit des Befundes "Erythrozyten oder Hb-Zylinder in den Tubuli" läßt keine Schlüsse auf irgendwelche Zusammenhänge zu. Das Erscheinen von Erythrozyten in den Tubuli oder gar die Entstehung von Erythrozytenzylindern durch die Wirkung von Aescin wird ausgeschlossen.

ad Graphik 39
Histologie x - 5 x 0.4 - 72 Kumulation

Eine Konzentration deutlich ausgeprägter Befunde (Entzündungszeichen) findet sich erwartungsgemäß in der Vorbehandlungsgruppe V4, die übrigen Befunde erlauben keinen Rückschluß auf kumulative Effekte bei Art und Ausmaß der Applikation von Aescin, wie sie hier vorgenommen wurde.

Zur Bestimmung der mittleren letalen Dosis ist ein Beobachtungszeitraum festzulegen, in welchem nur die zu untersuchende Substanz wirksam ist. Da in unserem Fall Wirkungsmechanismus, Abbau und Todesursache weitgehend ungeklärt sind, kann dieses Beobachtungsintervall nicht eindeutig festgelegt werden. Die Grundlage für die Berechnungen des IFNS (Institut für numerische Statistik) ist das 8-Tage-Intervall, in dem die meisten Tiere zu Tode kamen, jedoch kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, daß nach mehreren Wochen verstorbene Tiere dies nicht durch Aescin-Wirkung taten. Das lang andauernde Nachsterben der 5/6-nephrektomierten Ratten legt die Vermutung nahe, daß es sich um

Auswirkungen renaler Insuffizienz in Verbindung mit hohen Aescin-Dosen handelt.

Abschließend wird festgestellt, daß auf Grund der klinisch-chemischen Parameter, insbesondere der Serum-Kreatinin-Werte (signifikantes Ansteigen unter zunehmender Vorschädigung und steigender Dosierung) eine Nierenfunktionseinschränkung durch den Wirkstoff angenommen werden muß; allerdings lassen sich in den histologischen Präparaten keine anatomischen Korrelate finden.

4. Zusammenfassung

In dieser Studie an 872 männlichen Wistar-Ratten wurde die nephrotoxische Wirkung von Aescin geprüft. Neben gesunden, nicht-operierten Ratten untersuchten wir scheinoperierte, heminephrektomierte und Tiere mit 5/6-Nephrektomie. Wir applizierten den Versuchstieren 6 verschiedene Dosen Aescin i.v. und töteten sie 2, 6 und 24 Stunden post injectionem. Eine 4. Intervallgruppe beobachteten wir bis zum Spontantod oder töteten sie nach 3 bis 5 Monaten.

Wir registrierten die Spontantod-Zeiten zur Berechnung der mittleren letalen Dosis und bestimmten Harnstoff-N, Kreatinin und Kalium im Serum zur Prüfung des Modells der durch Hemi- und 5/6-Nephrektomie eingeschränkten Nierenfunktion und zur Beurteilung der renalen Situation nach Aescin-Applikation. Von den Nieren der Tiere wurden vom Pathologen befundete histologische Präparate hergestellt. Die ursprünglich 21 Befundmerkmale reduzierten wir auf 7 statistisch erfaßte Diagnosen: Dilatierte Tubuli, Hydronephrose, Nekrose, Eiweiß in den Tubuli, Hypertrophie, Entzündung, Erythrozyten in den Tubuli. Alle so gewonnenen Daten wertete ein Statistik-Institut aus und prüfte sie auf Signifikanz.

An Ergebnissen erhielten wir eine mittlere letale Dosis für scheinoperierte und 5/6-nephrektomierte Tiere von etwas über 2 mg/kg und eine additive nephrotoxische Wirkung von Teilnephrektomie plus Aescin-Applikation an Hand von klinisch-chemischen Parametern. Die histologischen Ergebnisse lassen statistisch nicht voll gesicherte Tendenzen zur Dosisabhängigkeit der Befundmerkmale Dilatierte Tubuli, Nekrose und Eiweiß in den Tubuli, jedoch keine Hinweise für eine Addition von Wirkungen aus Vorbehandlung plus Aescin-Applikation erkennen.

5. Anhang

5.1. Detaillierte Aufstellung der Versuche zur Nephrotoxizität von Aescin

In der Zeit zwischen dem 29. 1. und dem 3. 12. 75 führten wir die Versuche durch, die in den folgenden Tabellen 4 bis 11 entsprechend der Tabelle 1 ausführlich dargestellt sind.

Tabelle 4 Nulldosierung (0.25 ml physiol. NaCl-Lösung)

Gruppe	1.Op.	2.Op.	NaCl-Appl.	Tötung	Nummer der Ratte	Anzahl
1-o.o-2	2.7.	-	9.7.	9.7.	z 25o - z 258	9
1-o.o-6	2.7.	-	9.7.	9.7.	z 259 - z 267	9
1-o.o-24	2.7.	-	9.7.	1o.7.	z 268 - z 276	9
1-o.o->24	2.7.	-	9.7.	3o.1o.	z 276a- z 276h	8
2-o.o-2	2.7.	-	8.7.	8.7.	z 223 - z 231	9
2-o.o-6	2.7.	-	8.7.	8.7.	z 232 - z 24o	9
2-o.o-24	2.7.	-	8.7.	9.7.	z 241 - z 249	9
2-o.o->24	2.7.	-	8.7.	3o.1o.	z 249a- z 249i	9
3-o.o-2	-	-	7.7.	7.7.	z 198 - z 2o6	9
3-o.o-6	-	-	7.7.	7.7.	z 2o7 - z 214	8
3-o.o-24	-	-	7.7.	7.7.	z 215 - z 222	8
3-o.o->24	-	-	7.7.	3o.1o.	z 222b- z 222i	8
4-o.o-2	3.7.	1o.7.	17.7.	17.7.	z 277 - z 283	7
4-o.o-6	3.7.	1o.7.	17.7.	17.7.	z 284 - z 29o	7
4-o.o-24	3.7.	1o.7.	17.7.	18.7.	z 291 - z 298	8
4-o.o->24	3.7.	1o.7.	17.7.	3o.1o.	z 298b-z 298f	5

Tabelle 5

Dosierung 1 (0.4 mg/kg Aescin = 0.1 ml Reparil^{R})

Gruppe	1.Op.	2.Op.	Aesc.-Appl.	Tötung	Nummer der Ratte	Anzahl
1-o.1-2	2o.5.	-	27.5.	27.5.	z 1 - z 7	7
1-o.1-6	2o.5.	-	27.5.	27.5.	z 16 - z 24	9
1-o.1-24	2o.5.	-	27.5.	28.5.	z 33 - z 41	9
1-o.1->24	2o.5.	-	27.5.	26.1o.	z 41a- z 41h	8
2-o.1-2	22.5.	-	29.5.	29.5.	z 51 - z 58	8
2-o.1-6	22.5.	-	29.5.	29.5.	z 59 - z 66	8
2-o.1-24	22.5.	-	29.5.	3o.5.	z 67 - z 73	7
2-o.1->24	22.5.	-	29.5.	26.1o.	z 73a- z 73i	9
3-o.1-2	-	-	27.5.	27.5.	z 8 - z 15	8
3-o.1-6	-	-	27.5.	27.5.	z 25 - z 32	8
3-o.1-24	-	-	27.5.	28.5.	z 42 - z 5o	9
3-o.1->24	-	-	27.5.	26.1o.	z 5oa- z 5oh	8
4-o.1-2	2o.5.	27.5.	3.6.	3.6.	z 74 - z 81	8
4-o.1-6	2o.5.	27.5.	3.6.	3.6.	z 82 - z 88	7
4-o.1-24	2o.5.	27.5.	3.6.	4.6.	z 89 - z 95	7
4-o.1->24	2o.5.	27.5.	3.6.	26.1o.	z 95a- z 95g	7

Tabelle 6

Dosierung 3 (0.7 mg/kg Aescin = 0.17 ml Reparil^{R})

Gruppe	1.Op.	2.Op.	Aesc-Appl.	Tö-tung	Nummer der Ratte	Anzahl
1-o.17-2	29.1.	-	3.2.	3.2.	118,119	9
1-o.17-2	15.7.	-	22.7.	22.7.	z 32o - z 326	
1-o.17-6	29.1.	-	3.2.	3.2.	16,129	9
1-o.17-6	15.7.	-	22.7.	22.7.	z 327 - z 333	
1-o.17-24	29.1.	-	3.2.	4.2.	18,132	9
1-o.17-24	15.7.	-	22.7.	23.7.	z 334 - z 34o	
1-o.17->24	29.1.	-	3.2.	8.5.	21,36-39,133	8
1-o.17->24	15.7.	-	22.7.	3.11.	z 34oa - z 34oc	
2-o.17-2	29.1.	-	3.2.	3.2.	81,122	7
2-o.17-2	16.7.	-	23.7.	23.7.	z 341 - z 345	
2-o.17-6	29.1.	-	3.2.	3.2.	69,77	8
2-o.17-6	16.7.	-	23.7.	23.7.	z 346 - z 351	
2-o.17-24	29.1.	-	3.2.	4.2.	5o,71	8
2-o.17-24	16.7.	-	23.7.	24.7.	z 352 - z 357	
2-o.17->24	29.1.	-	3.2.	9.5.	46,49,63,135,136	8
2-o.17->24	16.7.	-	23.7.	3.11.	z 357a - z 357c	
3-o.17-2	-	-	3.2.	3.2.	123,124	9
3-o.17-2	-	-	17.7.	17.7.	z 299 - z 3o5	
3-o.17-6	-	-	3,2,	3.2.	84,87	9
3-o.17-6	-	-	17.7.	17.7.	z 3o6 - z 312	
3-o.17-24	-	-	3.2.	4.2.	96,99	9
3-o.17-24	-	-	17.7.	18.7.	z 313 - z 319	
3-o.17->24	-	-	3.2.	9.5.	93,98,1o1-1o4	9
3-o.17->24	-	-	17.7.	3.11.	z 319a - z 319c	
4-o.17-2	12.2.	19.2.	26.2.	26.2.	146,148	8
4-o.17-2	18.7.	25.7.	1.8.	1.8.	z 44o - z 445	
4-o.17-6	12.2.	19.2.	26.2.	26.2.	158,159	8
4-o.17-6	18.7.	25.7.	1.8.	1.8.	z 446 - z 451	
4-o.17-24	12.2.	19.2.	26.2.	27.2.	149,15o	11
4-o.17-24	18.7.	25.7.	1.8.	2.8.	z 451a - z 451i	
4-o.17->24	12.2.	19.2.	5.3.	9.6.	161,167-17o,174	9
4-o.17->24	18.7.	25.7.	1.8.	3.11.	z 456a - z 456c	

Tabelle 7

Dosierung 4 (1.0 mg/kg Aescin = 0.25 ml Reparil^{R})

Gruppe	1.Op.	2.Op.	Aesc-Appl.	Tö-tung	Nummer der Ratte	Anzahl
1-o.25-2	1o.6.	-	17.6.	17.6.	z 123 - z 131	9
1-o.25-6	1o.6.	-	17.6.	17.6.	z 132 - z 139	8
1-o.25-24	1o.6.	-	17.6.	18.6.	z 14o - z 148	9
1-o.25->24	1o.6.	-	17.6.	26.1o.	z 148a - z 148i	9
2-o.25-2	12.6.	-	19.6.	19.6.	z 149 - z 156	8
2-o.25-6	12.6.	-	19.6.	19.6.	z 157 - z 165	9
2-o.25-24	12.6.	-	19.6.	2o.6.	z 166 - z 174	9
2-o.25->24	12.6.	-	19.6.	26.1o.	z 174a - z 174j	1o
3-o.25-2	-	-	16.6.	16.6.	z 96 - z 1o4	9
3-o.25-6	-	-	16.6.	16.6.	z 1o5 - z 113	9
3-o.25-24	-	-	16.6.	17.6.	z 114 - z 122	9
3-o.25->24	-	-	16.6.	3o.1o.	z 122a - z 122i	9
4-o.25-2	11.6.	18.6.	25.6.	25.6.	z 175 - z 181	7
4-o.25-6	11.6.	18.6.	25.6.	25.6.	z 182 - z 189	8
4-o.25-24	11.6.	18.6.	25.6.	2[illegible].6.	z 19o - z 197	8
4-o.25->24	11.6.	18.6.	25.6.	3o.1o.	z 197a,f,g,h	4

Tabelle 8

Dosierung 5 (2.0 mg/kg Aescin = 0.5 ml Reparil^{R})

Gruppe	1.Op.	2.Op.	Aesc-Appl.	Tö-tung	Nummer der Ratte	Anzahl
1-o.5-2	29.1.	-	3.2.	3.2.	4,12o	9
1-o.5-2	21.7.	-	28.7.	28.7.	z 379 - z 385	
1-o.5-6	29.1.	-	3.2.	3.2.	8,13o	9
1-o.5-6	4.8.	-	11.8.	28.7.	z 386 - z 392	
1-o.5-24	29.1.	-	3.2.	4.2.	19,131b	9
1-o.5-24	21.7.	-	28.7.	29.7.	z 393 - z 399	
1-o.5->24	29.1.	-	3.2.	8.5.	24,32,33,35,41,43,134	17
1-o.5->24	21.7.	-	28.7.	3.11.	z 399a-j	
2-o.5-2	29.1.	-	3.2.	3.2.	7o,79	9
2-o.5-2	22.7.	-	29.7.	29.7.	z 4oo - z 4o6	
2-o.5-6	29.1.	-	3.2.	3.2.	65,72	7
2-o.5-6	22.7.	-	29.7.	29.7.	z 4o7 - z 411	
2-o.5-24	29.1.	-	3.2.	4.2.	45,68	9
2-o.5-24	22.7.	-	29.7.	3o.7.	z 412 - z 418	
2-o.5->24	29.1.	-	3.2.	9.5.	44,48,51,53,61,62	8
2-o.5->24	22.7.	-	29.7.	3.11.	z 418a-d	
3-o.5-2	-	-	3.2.	3.2.	125,126	9
3-o.5-2	-	-	23.7.	23.7.	z 358 - z 364	
3-o.5-6	-	-	3.2.	3.2.	86,89	9
3-o.5-6	-	-	23.7.	23.7.	z 365 - z 371	
3-o.5-24	-	-	3.2.	4.2.	95,97	9
3-o.5-24	-	-	23.7.	24.7.	z 372 - z 378	
3-o.5->24	-	-	3.2.	-	1o5,112-117	1o
3-o.5->24	-	-	23.7.	3.11.	z 378a-c	
4-o.5-2	12.2.	19.2.	26.2.	26.2.	142,144	7
4-o.5-2	24.7.	31.7.	7.8.	7.8.	z 498 - z 5o2	
4-o.5-6	12.2.	19.2.	26.2.	26.2.	141,16o	7
4-o.5-6	24.7.	31.7.	7.8.	7.8.	z 5o3 - z 5o7	
4-o.5-24	12.2.	19.2.	26.2.	27.2.	151	9
4-o.5-24	24.7.	31.7.	7.8.	8.8.	z 5o8 - z 512	
4-o.5->24	12.2.	19.2.	5.3.	1o.6.	171-173,176,187	1o
4-o.5->24	24.7.	31.7.	7.8.	3.11.	z 512a-d	

Tabelle 9

Dosierung 6 (3.5 mg/kg Aescin = 0.85 ml Reparil^{R})

Gruppe	1.Op.	2.Op.	Aesc-Appl.	Tötung	Nummer der Ratte	Anzahl
1-o.85-2	29.1.	-	3.2.	3.2.	7,121	9
1-o.85-2	28.7.	-	4.8.	4.8.	z 457 - z 463	
1-o.85-6	29.1.	-	3.2.	3.2.	14,131a	8
1-o.85-6	28.7.	-	4.8.	4.8.	z 464 - z 469	
1-o.85-24	29.1.	-	3.2.	4.2.	26,27	9
1-o.85-24	28.7.	-	4.8.	5.8.	z 47o - z 476	
1-o.85->24	29.1.	-	3.2.	-	22,23,29-31,34,40,42	1o
1-o.85->24	28.7.	-	4.8.	-	z 476a-d	
2-o.85-2	29.1.	-	3.2.	3.2.	78,8o	9
2-o.85-2	29.7.	-	5.8.	5.8.	z 477 - z 483	
2-o.85-6	29.1.	-	3.2.	3.2.	67,76	9
2-o.85-6	29.7.	-	5.8.	5.8.	z 484 - z 49o	
2-o.85-24	29.1.	-	3.2.	4.2.	66,82	9
2-o.85-24	29.7.	-	5.8.	6.8.	z 491 - z 497	
2-o.85->24	29.1.	-	3.2.	9.5.	54-57,59,74,137	9
2-o.85->24	29.7.	-	5.8.	-	z 497a-d	
3-o.85-2	-	-	3.2.	3.2.	127,128	9
3-o.85-2	-	-	3o.7.	3o.7.	z 419 - z 425	
3-o.85-6	-	-	3.2.	3.2.	9o,91	9
3-o.85-6	-	-	3o.7.	3o.7.	z 426 - z 432	
3-o.85-24	-	-	3.2.	4.2.	92,94	9
3-o.85-24	-	-	3o.7.	31.7.	z 433 - z439	
3-o.85->24	-	-	3.2.	9.5.	1oo,1o6-111	11
3-o.85->24	-	-	3o.7.		z 439a-d	
4-o.85-2	12.2.	19.2.	26.2.	26.2.	14o,143	12
4-o.85-2	19.11.	26.11.	3.12.	3.12.	z 522a-j	
4-o.85-6	12.2.	19.2.	26.2.	26.2.	138,147	7
4-o.85-6	31.7.	7.8.	14.8.	14.8.	z 525 - z 529	
4-o-85-24	12.2.	19.2.	26.2.	27.2.	154,156	7
4-o.85-24	31.7.	7.8.	14.8.	15.8.	z 53o - z 534	
4-o.85->24	12.2.	19.2.	5.3.	9.6.	o.Nr.1+2,186,189,192	1o
4-o.85->24	31.7.	7.8.	14.8.	3.11.	z 534a-e	

Tabelle 10

Dosierung 7 (5 x 0.4 mg/kg Aescin = 5 x 0.1 ml Reparil[R])

Gruppe	1.Op.	2.Op.	1.Appl.	2.Appl.	3.Appl.	4.Appl.
1-5xo.4-72	3o.1o.	-	6.11.	7.11.	8.11.	1o.11.
1-5xo.4-72	4.8.	-	11.8.	12.8.	-	-
2-5xo.4-72	5.8.	-	12.8.	13.8.	14.8.	16.8.
3-5xo.4-72	-	-	4.8.	5.9.	6.8.	8.8.
4-5xo.4-72	5.8.	12.8.	19.8.	2o.8.	21.8.	13.8.

Fortsetzung der Tabelle

Gruppe	5.Appl.	Tötung	Nummer d.Ratte	Anzahl
1-5xo.4-72	1o.11.	13.11.	y 1 - y 8	8
1-5xo.4-72	-	15.8.	z 535 - z 543	9
2-5xo.4-72	16.8.	19.8.	z 544 - z 551	8
3-5xo.4-72	8.8.	11.8.	z 513 - z 521	9
4-5xo.4-72	23.8.	26.8.	z 552 - z 56o	9

Tabelle 11

i.m.-Dosierung (0.4 mg/kg Aescin pro die = 0.1 ml)

re. 5.8. 6.8. 7.8.
li. 8.8. 9.8. 1o.8. 11.8.12.8.13.8.14.8.15.8.

Fortsetzung der Tabelle

re z 562a,563a,564a,565a,566a
li z 562 - z 566

Nummer der Ratte	Tötung	Anzahl
z 562 - z 564	16.8.	3
z 565 - z 566	26.8.	2

5.2. Die numerisch erfaßbaren Parameter

Tabelle 12 1-0.0-z

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Ub.leb.zt.
1-o.o-2					
z 198	28o	22.4	1.19	5.3	
9	275	22.8	1.32	5.8	
2oo	26o	21.4	1.26	5.4	
1	29o	18.o	1.26	4.9	
2	25o	15.8	1.19	5.1	
3	245	19.3	1.12	5.1	
4	285	17.3	1.12	5.o5	
5	27o	14.9	1.19	5.25	
6	265	2o.4	1.19	5.1	
1-o.o-6					
z 2o7	26o	22.9	3.85	8.55	
8	25o	22.5	3.12	8.4	
9	275	22.6	2.85	6.45	
1o	28o	22.3	2.92	7.3	
1	27o	21.3	3.12	7.o	
2	26o	23.1	2.78	6.35	
3	255	2o.o	3.71	8.4	
4	285	22.o	3.25	7.o	
1-o.o-24					
z 215	275	18.8	1.26	5.o	
6	26o	24.2	1.19	4.95	
7	265	2o.8	1.26	4.8	
8	28o	21.3	1.19	5.o	
9	295	21.6	1.39	4.75	
2o	27o	18.8	1.32	4.95	
1	255	2o.9	1.19	4.95	
2	26o	18.o	1.19	4.95	
1-o.o->24					
z 222a	–	–	–	–	
b	285	26	1.52	1o.65	> 9o
c	29o	3o	1.52	7.35	> 9o
d	27o	25	1.79	9.75	> 9o
e	24o	28	1.59	7.5	> 9o
f	26o	23	1.46	7.2	> 9o
g	265	28	1.46	7.5	> 9o
h	265	24	1.72	9.6	> 9o
i	23o	26	1.39	7.35	> 9o
	g	mg/1ooml	mg/1ooml	mval/l	Tage

Tabelle 13 1-0.4-z

	Gew.	N.st.-N	Kreatinin	Kalium	Üb.leb.zt.
1-o.4-2					
z 8	24o	26.2	1.56	6.4	
9	245	25.9	1.75	6.35	
1o	23o	24.o	1.56	5.45	
1	22o	24.6	1.56	5.8	
2	235	25.7	1.69	6.35	
3	245	28.1	1.62	6.4	
4	23o	18.8	1.22	5.45	
5	225	24.1	1.49	6.5	
1-o.4-6					
z 25	23o	26.1	1.29	5.8	
6	24o	18.4	1.29	5.75	
7	225	15.9	1.82	5.o5	
8	215	28.2	1.36	7.65	
9	235	18.9	1.82	5.4	
3o	245	3o.o	1.29	5.9	
1	25o	17.2	1.29	4.95	
2	22o	17.3	1.32	4.75	
1-o.4-24					
z 42	23o	23.7	1.52	5.25	
3	245	25.4	1.39	5.35	
4	22o	24.9	1.39	6.55	
5	23o	22.6	1.32	5.65	
6	23o	26.6	1.32	5.15	
7	23o	22.3	1.26	4.7	
8	245	22.o	1.32	5.o5	
9	24o	22.6	1.19	5.6	
5o	225	2o.2	1.32	5.8	
1-o.4->24					
z 5oa	24o	21.3	1.32	1o.8	>9o
b	23o	21.7	1.46	13.8	>9o
c	225	2o.o	1.32	12.o	>9o
d	235	23.8	1.46	13.5	>9o
e	235	21.3	1.19	14.7	>9o
f	245	21.3	1.19	13.8	>9o
g	25o	27.7	1.19	13.2	>9o
h	23o	25.o	1.32	13.8	>9o

Tabelle 14 1-0.7-z

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Üb.leb.zt.
1-o.7-2					
123	225	-	-	-	
124	2oo	-	-	-	
z 299	23o	27.1	1.52	5.3	
3oo	215	3o.4	1.39	5.3	
1	24o	28.2	1.19	5.2	
2	235	27.5	o.99	4.6	
3	215	21.7	1.o6	4.85	
4	235	3o.2	1.32	4.8o	
5	235	24.5	1.85	4.3	
1-o.7-6					
84	22o	-	-	-	
87	225	-	-	-	
z 3o6	215	41.2	2.o5	5.75	
7	23o	35.7	1.92	5.45	
8	235	33.4	1.46	5.2	
9	22o	41.3	1.59	5.9	
1o	235	42.7	1.79	6.45	
1	215	35.5	1.92	5.65	
2	23o	37.8	1.46	5.45	
1-o.7-24					
96	23o	-	-	-	
99	2oo	-	-	-	
z 313	245	33.7	o.89	6.o5	
4	24o	61.9	1.49	4.95	
5	235	33.6	1.12	5.5	
6	21o	26.1	o.99	4.95	
7	225	21.5	1.12	5.8	
8	235	19.3	1.o6	4.95	
9	22o	23.o	o.99	5.8	
1-o.7->24					
93	22o	23	1.26	6.o5	>9o
98	235	25	1.26	5.8	>9o
1o1	215	24	1.39	5.8	>9o
1o2	21o	121	8.3o	29.o	>9o
1o3	2o5	24	1.39	5.85	>9o
1o4	225	27	1.32	5.85	>9o
z 319a	235	25	1.19	5.2	>9o
b	25o	25	1.12	4.7	>9o
c	24o	23	1.12	5.2	>9o

Tabelle 15 1-1.0-z

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Üb.leb.zt.
1-1.o-2					
z 96	26o	22.2	1.32	4.35	
7	275	2o.1	1.39	4.25	
8	265	26.9	1.46	4.95	
9	26o	25.6	1.32	4.9	
1oo	255	23.3	1.39	4.9	
1	27o	22.9	1.39	4.45	
2	28o	25.7	1.39	4.9	
3	265	26.7	1.65	5.o	
4	255	29.9	1.46	4.95	
1-1.o-6					
z 1o5	24o	38.6	1.46	6.4	
6	28o	32.3	1.32	5.2	
7	255	29.o	1.39	5.3	
8	26o	24.5	1.26	5.55	
9	265	34.9	1.59	6.o5	
1o	245	34.5	1.26	5.o	
1	25o	25.4	1.32	4.75	
2	26o	29.8	1.46	4.3	
3	275	35.7	1.85	4.7	
1-1.o-24					
z 114	265	83.3	1.79	7.1	
5	27o	68,6	1.52	5.9	
6	275	58.9	-	-	
7	26o	99.o	1.92	6.7	
8	265	24.1	o.92	6.4	
9	265	26.9	o.92	6.15	
2o	27o	25.1	o.86	6.1	
1	25o	49.4	1.32	5.65	
2	245	81.o	1.52	6.7	
1-1.o->24					
z 122a	24o	23	1.52	9.15	>9o
b	285	22	1.12	8.25	>9o
c	26o	25	1.32	8.1	>9o
d	255	26	1.39	8.25	>9o
e	25o	24	1.39	7.8	>9o
f	25o	22	1.39	1o.35	>9o
g	275	23	1.52	8.85	>9o
h	26o	27	1.32	8.1	>9o
i	265	22	1.46	7.35	>9o

Tabelle 16 1-2.0-z

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	ob.leb.zt.
1-2.o-2					
125	23o	-	-	-	
126	22o	-	-	-	
z 358	23o	23.7	1.79	5.3	
9	225	2o.4	1.52	4.o	
6o	225	24.o	1.79	5.15	
1	235	25.4	1.52	6.1	
2	235	22.3	1.79	5.5	
3	22o	23.5	1.72	5.5	
4	225	2o.2	1.72	5.4	
1-2.o-6					
86	23o	-	-	-	
89	235	-	-	-	
z 365	22o	35.7	3.71	8.1	
6	225	37.9	3.91	6.9	
7	225	37.6	3.45	6.45	
8	24o	33.8	3.71	6.75	
9	245	33.2	3.51	7.6	
7o	225	38.4	4.31	8.25	
1	225	32.8	3 98	6.85	
1-2.o-24					
95	24o	-	-	-	
97	24o	-	-	-	
z 372	235	79.6	2.25	5.45	
3	22o	74.8	2.o5	6.1	
4	225	1o6.3	2.75	6.15	
5	23o	92.5	2.45	5.55	
6	235	1oo.2	2.72	5.85	
7	24o	94.2	2.o5	6.o5	
8	235	1oo.5	2.92	-	
1-2.o->24					
1o5	21o	-	-	-	5
112	2o5	-	-	-	3
113	2o5	238	-	-	4
114	21o	-	-	-	4
115	215	-	-	-	4
116	215	273	-	-	4
117	21o	298	-	-	4
z 378a	235	-	-	-	4
b	24o	-	-	-	5
c	22o	3o	1.32	4.9	>9o

Tabelle 17 1-3.5-z

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Üb.leb.zt.
1-3.5-2					
127	2o5	-	-	-	
128	21o	-	-	-	
z 419	19o	49.3	1.65	5.75	
2o	195	36.8	1.46	5.65	
1	19o	31.1	1.52	4.65	
2	18o	4o.2	1.72	4.85	
3	195	39.3	1.72	6.1	
4	21o	38.o	1.85	4.9	
5	2o5	38.4	1.92	5.85	
1-3.5-6					
9o	2o5	-	-	-	
91	2o5	-	-	-	
z 426	19o	4o.6	2.32	5.65	
7	18o	43.o	2.32	6.o5	
8	17o	61.7	2.65	6.3	
9	175	39.1	2.65	5.4	
3o	19o	48.5	2.52	5.15	
1	21o	44.9	2.65	5.95	
2	2oo	56.3	2.78	6.35	
1-3.5-24					
92	215	-	-	-	
94	2o5	-	-	-	
z 433	2o5	1o8	2.78	6.8	
4	21o	17o.7	5.24	8.7	
5	215	172.5	4.97	1o.o5	
6	2oo	155.6	4.84	-	
7	19o	59.7	1.59	4.95	
8	18o	176.5	5.11	9.45	
9	2o5	151.o	4.78	9.15	
1-3.5->24					
111	2o5	-	-	-	2
1o8	2oo	-	-	-	3
1o6	19o	-	-	-	3
11o	195	-	-	-	4
1o7	2oo	-	-	-	4
1oo	21o	25	1.46	6.7	>9o
1o9	2o5	27	1.26	6.6	>9o
z 439a	18o	-	-	-	2
b	18o	-	-	-	2
c	18o	-	-	-	2
d	16o	-	-	-	3

Tabelle 18 2-0.0-z

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Üb.leb.zt.
2-o.o-2					
z 223	25o	21.5	1.o6	5.1	
4	255	26.1	1.19	4.5	
5	27o	22.9	1.12	4.65	
6	26o	21.o	1.19	4.65	
7	265	19.9	1.19	4.75	
8	245	19.8	1.46	4.55	
9	25o	24.7	1.26	4.6	
3o	26o	19.o	1.46	4.35	
1	25o	26.9	1.52	4.9	
2-o.o-6					
z 232	245	26.1	1.46	5.o	
3	25o	24.5	1.26	5.1	
4	26o	3o.6	1.46	4.95	
5	245	24.8	1.26	4.9	
6	24o	26.3	1.32	5.1	
7	25o	25.4	1.32	5.45	
8	25o	26.7	1.26	5.o5	
9	26o	27.o	1.32	5.75	
4o	27o	25.7	1.32	5.65	
2-o.o-24					
z 241	26o	19.2	1.65	5.5	
2	255	26.6	1.85	5.8	
3	245	2o.5	1.26	4.85	
4	24o	21.2	1.52	5.o	
5	265	22.2	1.65	5.4	
6	25o	23.9	1.12	5.o5	
7	24o	22.3	1.59	5.o	
8	245	19.7	1.59	5.4	
9	24o	24.6	2.45	6.15	
2-o.o->24					
z 249a	24o	23	2.12	9.6	>9o
b	25o	21	1.72	7.65	>9o
c	25o	23	1.59	7.3	>9o
d	255	25	1.72	8.4	>9o
e	26o	26	1.85	8.55	>9o
f	27o	25	1.32	7.8	>9o
g	265	27	1.59	8.7	>9o
h	245	23	1.59	8.95	>9o
i	25o	2o	1.79	8.55	>9o

Tabelle 19 2-0.4-z

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Üb.leb.zt.
2-o.4-2					
z 51	215	32	1.85	6.7	
2	22o	25.1	2.o5	5.7	
3	25o	4o.4	2.32	6.4	
4	24o	29.1	1.72	4.95	
5	24o	31.8	1.59	5.55	
6	235	25.6	1.65	4.75	
7	23o	29.6	2.12	5.95	
8	23o	33.8	2.12	5.1	
2-o.4-6					
z 59	235	42.1	1.59	6.3	
6o	24o	2o.7	1.19	5.75	
1	215	29.5	1.26	5.95	
2	235	33.9	1.19	6.35	
3	23o	22.8	1.19	6.45	
4	22o	24.2	1.19	6.o	
5	24o	19.1	1.12	6.2	
6	235	31.8	1.59	5.95	
2-o.4-24					
z 67	24o	18.6	1.19	5.7	
8	245	14.7	1.26	6.6	
9	23o	26.5	1.32	5.85	
7o	21o	22.3	1.39	5.6	
1	225	28.5	1.19	6.4	
2	24o	22.4	1.26	5.5	
3	24o	26.9	1.59	5.3	
2-o.4-24					
z 73a	24o	25.6	1.66	12.9	> 9o
b	22o	26.5	1.52	12.o	> 9o
c	225	25.4	1.66	12.o	> 9o
d	23o	26.4	1.46	12.3	> 9o
e	24o	25.5	1.92	11.7	> 9o
f	22o	26.9	1.72	12.o	> 9o
g	215	27.8	1.52	12.45	> 9o
h	25o	22.1	1.66	13.2	> 9o
i	225	22.5	1.46	12.45	> 9o

Tabelle 20 2-0.7-z

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Üb.leb.zt.
2-o.7-2					
122	2oo	-	-	-	
81	2o5	-	-	-	
z 341	26o	2o.9	1.59	5.6	
2	24o	24.1	1.79	4.1	
3	235	21.3	1.39	5.o5	
4	225	22.o	1.52	5.o	
5	23o	22.2	1.59	4.8	
2-o.7-6					
69	195	-	-	-	
77	2oo	-	-	-	
z 346	2o5	3o.6	3.o5	6.8	
7	23o	23.8	2.58	5.8	
8	225	23.3	2.32	6.2	
9	24o	23.o	2.65	5.6	
5o	245	22.o	2.19	5.95	
1	21o	39.5	2.92	7.45	
2-o.7-24					
5o	23o	-	-	-	
71	215	-	-	-	
z 352	22o	24.3	o.92	5.3	
3	225	2o.4	1.12	5.35	
4	24o	23.o	1.o6	4.85	
5	235	56.5	1.19	4.45	
6	225	85.o	1.92	5.4	
7	21o	23.2	o.92	5.5	
2-o.7->24					
136	185	-	-	-	6
46	215	27	1.26	6.4	>9o
49	2o5	26	1.46	7.2	>9o
63	23o	28	1.19	6.35	>9o
135	225	26	1.39	6.8	>9o
z 357a	225	27	1.26	5.3	>9o
b	2oo	3o	1.19	5.1	>9o
c	215	31	1.12	5.3	>9o

Tabelle 21 2-1.0-z

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Üb.leb.zt.
2-1.o-2					
z 149	25o	26.3	1.26	7.3	
5o	26o	24.9	1.19	9.o	
1	26o	25.9	1.26	8.85	
2	255	25.5	1.32	9.3	
3	25o	27.3	1.79	9.45	
4	265	23.5	1.79	8.7	
5	275	23.o	1.46	9.3	
6	27o	27.9	1.92	8.4	
2-1.o-6					
z 157	255	38	2.58	15.75	
8	265	4o.2	2.19	15.1	
9	25o	31.9	2.o5	15.6	
6o	255	37	2.12	14.55	
1	26o	26.9	1.92	14.6	
2	26o	36.2	2.65	15.8	
3	27o	29	2.25	17.1	
4	25o	36.4	2.25	15.1	
5	245	35.4	1.65	15.6	
2-1.o-24					
z 166	275	51.6	1.85	13.2	
7	26o	38.3	1.65	13.55	
8	26o	48.7	1.72	16.4	
9	245	32.1	1.79	12.1	
7o	25o	25.1	1.32	12.4	
1	255	29.5	1.32	12.65	
2	27o	33.7	1.26	13.65	
3	26o	39.3	1.39	14.85	
4	26o	23.3	1.12	14.1	
2-1.o-24					
z 174a	265	-	-	-	5
b	24o	-	-	-	6
c	235	23.1	1.92	12.3	>9o
d	28o	21.7	1.52	12.9	>9o
e	27o	24.8	1.46	13.8	>9o
f	255	16.3	1.39	14.7	>9o
g	26o	18.o	1.59	13.5	>9o
h	25o	24.1	1.59	12.9	>9o
i	24o	28.6	1.39	16.5	>9o
j	275	49.8	2.45	13.2	>9o

Tabelle 22 2-2.0-z

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Üb.leb.zt.
2-2.o-2					
7o	195	-	-	-	
79	2o5	-	-	-	
z 4oo	21o	22.1	1.59	5.15	
1	23o	2o.2	1.59	5.4	
2	225	19.3	1.52	5.95	
3	22o	21.4	1.59	5.75	
4	22o	23.7	1.72	5.45	
5	215	21.2	1.72	5.2	
6	215	29.8	1.72	5.5	
2-2.o-6					
72	2oo	-	-	-	
65	22o	-	-	-	
z 4o7	2o5	36.7	2.58	5.9	
8	21o	35.4	2.72	5.5	
9	215	35.5	2.o5	5.35	
1o	215	28.o	2.45	5.75	
1	21o	31.6	2.58	5.8o	
2-2.o-24					
45	22o	-	-	-	
68	21o	-	-	-	
z 412	225	81.9	1.99	6.o5	
3	21o	81.5	2.12	6.1	
4	215	82.9	1.85	5.45	
5	2o5	8o.7	o.99	6.4	
6	21o	94.9	2.52	6.1	
7	22o	85.8	2.19	6.35	
8	215	11o.6	3.12	5.95	
2-2.o->24					
48	215	-	-	-	4
51	21o	-	-	-	5
53	19o	-	-	-	6
44	22o	24	1.o6	17.5	>9o
61	21o	-	-	-	>9o
z 418a	215	-	-	-	5
b	215	-	-	-	5
d	22o	22	1.26	5.4	>9o

Tabelle 23 2-3.5-z

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Üb.leb.zt.
2-3.5-2					
30	205	-	-	-	
72	200	-	-	-	
z 477	250	19.4	2.12	5.9	
8	235	14.5	1.59	5.9	
9	225	26.1	1.59	7.15	
80	220	27.9	1.72	5.85	
1	220	25.9	1.72	5.0	
2	230	36.5	1.65	5.7	
3	225	28.8	1.79	5.6	
2-3.5-6					
57	215	-	-	-	
76	210	-	-	-	
z 484	215	43.6	2.25	5.1	
5	210	50.6	2.65	5.0	
6	220	49.9	2.38	5.45	
7	215	44.6	2.38	4.9	
8	215	45.0	2.58	5.7	
9	215	55.1	2.32	4.8	
90	215	37.2	1.52	5.45	
2-3.5-24					
26	195	-	-	-	
82	205	-	-	-	
z 491	220	164.9	5.51	8.15	
2	215	132.1	4.11	7.55	
3	210	103.7	2.85	5.85	
4	210	32.7	1.39	4.9	
5	220	191.2	5.84	8.0	
6	215	156.5	3.85	7.6	
7	205	142.9	3.38	6.45	
2-3.5->24					
56	210	-	-	-	2
55	210	-	-	-	2
59	205	-	-	-	2
54	200	-	-	-	2
74	220	-	-	-	3
57	230	28	1.32	6.5	>90
137	225	21	2.32	8.1	>90
z 497a	210	-	-	-	8
b	205	-	-	-	9
c	200	-	-	-	9
d	215	-	-	-	10

Tabelle 24 3-0.0-z

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Üb.leb.zt.
3-o.o-2					
z 25o	26o	38.4	1.32	4.95	
1 27o		35.2	1.46	4.4	
2 25o		34.7	1.65	5.2	
3 245		4o.9	1.59	5.55	
4 265		33.6	1.52	5.45	
5 255		33.o	1.46	4.5	
6 26o		37.3	1.65	4.7	
7 27o		34.6	1.52	4.85	
8 25o		47.9	1.39	4.5	
3-o.o-6					
z 259	-	17.5	1.39	5.3	
6o	-	2o.9	1.46	4.35	
1 255		18.3	1.39	4.85	
2 26o		21.7	2.o5	5.1	
3 25o		25.9	1.32	4.5	
4 24o		21.4	1.32	4.6	
5 245		23.5	1.46	5.o5	
6 265		2o.4	1.26	4.7	
7 27o		23.9	1.46	5.3	
3-o.o-24					
z 268	24o	29.2	1.65	5.4	
9 26o		29.9	1.59	6.3	
7o 28o		29.9	1.72	5.65	
1 265		28.3	1.32	5.5	
2 245		28.8	1.59	4.6	
3 25o		26.7	1.65	4.5	
4 26o		27.2	1.32	5.o	
5 28o		3o	1.46	4.45	
6 27o		3o	1.46	5.8	
3-o.o->24					
z 276a	265	36	2.19	9.9	>9o
b 255		33	2.25	9.3	>9o
c 24o		33	1.99	9.75	>9o
d 24o		34	1.59	7.5	>9o
e 24o		27	2.19	1o.o5	>9o
f 255		33	2.12	8.85	>9o
g 26o		34	2.o5	7.8	>9o
h 265		3o	1.85	8.85	>9o

Tabelle 25 3-0.4-z

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Üb.leb.zt.
3-o.4-2					
z 1	23o	26.6	1.49	5.65	
2	235	25	1.62	6.2	
3	22o	25.1	1.56	6.8	
4	225	22.1	1.62	5.55	
5	235	28.5	1.56	5.65	
6	25o	32	1.62	7.o	
7	245	24.8	1.62	5.8	
3-o.4-6					
z 16	24o	21.7	1.56	5.3	
7	235	3o.8	1.69	6.35	
8	25o	29.2	1.49	5.95	
9	25o	28.5	1.69	5.8	
2o	245	3o.o	1.75	5.o5	
1	235	24.o	1.56	6.o	
2	22o	24.7	1.95	6.25	
3	225	33.6	1.56	5.3	
4	23o	26.2	1.36	4.95	
3-o.4-24					
z 33	215	27.4	1.26	5.7	
4	23o	31.6	1.79	6.45	
5	22o	36.2	1.39	5.3	
6	225	27.1	1.65	5.6	
7	24o	24.9	1.39	5.45	
8	21o	25.3	1.39	5.1	
9	25o	25.7	1.65	6.3	
4o	245	27.7	1.46	5.75	
1	245	23.3	1.39	6.o	
3-o.4->24					
z 41a	23o	27.8	1.99	16.2	>9o
b	21o	26.9	1.99	11.1	>9o
c	225	26.9	1.72	1o.95	>9o
d	22o	3o.4	1.92	11.1	>9o
e	215	35.1	2.o5	1o.5	>9o
f	22o	28.3	1.66	11.4	>9o
g	225	28.o	1.39	11.55	>9o
h	21o	29.o	1.59	11.55	>9o

Tabelle 26 3-0.7-z

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Üb.leb.zt.
3-o.7-2					
118	2o5	-	-	-	
119	195	-	-	-	
z 32o	225	2o.5	1.19	5.6	
1	24o	25.2	1.39	5.3	
2	215	2o.9	1.o9	6.1	
3	23o	24.o	1.46	5.8	
4	235	18.9	1.19	5.5	
5	245	23.8	1.32	6.1	
6	22o	23.8	1.19	5.55	
3-o.7-6					
16	22o	-	-	-	
129	21o	-	-	-	
z 327	225	36.8	2.78	4.3	
8	23o	32.2	2.72	5.8	
9	24o	35.4	3.12	6.35	
3o	215	25.5	1.99	6.1	
1	235	26.3	2.25	6.6	
2	24o	26.4	1.99	6.25	
3	23o	24.8	2.38	6.35	
3-o.7-24					
18	23o	-	-	-	
132	21o	-	-	-	
z 334	235	62.9	2.12	4.5	
5	215	64.7	2.32	5.8	
6	2o5	88.1	2.38	6.35	
7	24o	29.o	1.59	6.1	
8	23o	66.o	2.12	6.6	
9	215	53.6	1.92	6.25	
4o	225	28.7	1.59	6.35	
3-o.7-24					
21	225	21	1.12	12.75	>9o
36	23o	31	1.79	9.15	>9o
37	225	34	1.79	9.75	>9o
38	235	32	2.32	5.8	>9o
39	21o	31	1.72	6.5	>9o
z 34oa	235	33	1.32	6.1	>9o
b	245	35	1.39	5.5	>9o
c	23o	34	1.32	5.4	>9o

Tabelle 27 3-1.0-z

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Üb.leb.zt.
3-1.o-2					
z 123	23o	31.1	1.46	5.7	
4	245	32.2	1.46	5.15	
5	25o	34.3	1.79	5.5	
6	225	32.8	1.79	6.15	
7	26o	3o.4	1.79	4.9	
8	245	29.8	1.85	5.o5	
9	25o	29.o	1.72	5.o	
3o	24o	41.2	1.59	5.75	
1	24o	31	1.99	5.o5	
3-1.o-6					
z 132	265	35.9	1.79	5.4	
3	25o	35.2	1.79	5.5	
4	245	22.8	1.79	5.6	
5	235	33.o	2.45	5.6	
6	23o	32.o	2.78	5.3	
7	24o	32.o	2.72	5.75	
8	25o	29.o	2.o5	4.8	
9	265	28.o	1.79	5.o5	
3-1.o-24					
z 14o	26o	28.9	1.59	9.6	
1	255	25.6	1.65	11.2	
2	24o	79.4	2.45	11.7	
3	25o	77.5	2.92	12.75	
4	24o	75	2.o5	12.2	
5	235	69.8	2.78	1o.65	
6	26o	43.3	1.99	11.4	
7	245	33.2	1.46	12.3	
8	255	32.2	1.72	1o.2	
3-1.o->24					
z 148a	24o	32.2	1.32	12.o	>9o
b	245	4o.8	1.46	13.2	>9o
c	245	42.5	1.26	16.5	>9o
d	245	34.8	1.39	16.5	>9o
e	26o	38.o	1.46	13.8	>9o
f	265	31.o	1.26	12.o	>9o
g	235	39.1	1.72	13.8	>9o
h	25o	33.4	1.46	13.8	>9o
i	24o	4o.8	1.52	13.2	>9o

Tabelle 28 3-2.0-z

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Ub.lab.st.
3-2.o-2					
12o	2oo	-	-	-	
4	2o5	-	-	-	
z 379	21o	28.2	1.72	5.55	
8o	175	28.9	2.25	5.7	
1	23o	25.4	1.72	5.6	
2	21o	24.o	1.79	5.6	
3	21o	26.6	1.65	5.9	
4	21o	23.7	1.72	5.7	
5	21o	24.2	1.79	4.9	
3-2.o-6					
13o	22o	-	-	-	
8	225	-	-	-	
z 386	22o	25.8	2.92	5.1	
7	215	34.7	3.12	5.35	
8	22o	35.9	2.98	6.6	
9	22o	34.7	2.32	5.85	
9o	245	31.8	3.45	6.4	
1	22o	28.3	2.78	5.9	
2	215	31.2	2.58	5.35	
3.2.o-24					
19	195	-	-	-	
131b	2oo	-	-	-	
z 393	2o5	77.8	2.45	6.25	
4	21o	87.5	2.52	6.o5	
5	21o	75.4	2.o5	5.4	
6	22o	74.1	2.45	4.75	
7	225	78.4	2.19	5.4	
8	22o	73.9	2.19	6.25	
9	215	6o.o	2.32	5.2	
3-2.o->24					
35	2o5	-	-	-	2
33	215	-	-	-	3
24	2oo	-	-	-	5
32	19o	-	-	-	5
41	21o	31	2.19	1o.2	>9o
43	22o	31	1.32	6.85	>9o
134	21o	27	1.59	6.25	>9o
z 399a	21o	-	-	-	3
b	21o	-	-	-	3
c	225	-	-	-	3
d	21o	-	-	-	3
e	215	-	-	-	4
f	215	-	-	-	4
g	2o5	-	-	-	3
h	215	-	-	-	7
i	215	-	-	-	7
j	21o	28	1.39	5.o5	>9o

Tabelle 29 3-3.5-z

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Üb.leb.zt.
3-3.5-2					
121	22o	-	-	-	
7	225	-	-	-	
z 457	22o	24.5	2.19	6.8	
8	235	27.4	2.58	6.5	
9	24o	27.4	2.12	6.2	
6o	245	27.9	2.32	6.3	
1	22o	3o.7	2.65	6.7	
2	22o	23.7	2.38	6.45	
3	21o	3o.2	2.58	5.9	
3-3.5-6					
131a	19o	-	-	-	
14	2oo	-	-	-	
z 464	21o	35.2	3.45	7.85	
5	21o	37.2	3.51	7.45	
6	215	35.9	3.65	6.8	
7	22o	42.9	3.91	7.1	
8	19o	37.5	3.38	7.1	
9	2oo	34.7	3.91	6.7	
3-3.5-24					
26	2oo	-	-	-	
27	21o	-	-	-	
z 47o	2oo	12o.7	4.44	6.45	
1	21o	117.7	4.24	7.2	
2	19o	163.7	4.97	7.45	
3	2oo	1o4.5	3.65	5.95	
4	21o	142.8	4.78	9.3	
5	21o	117.3	4.71	6.55	
6	2o5	81.o	3.31	5.55	
3-3.5->24					
29	2o5	-	-	-	2
42	2o5	-	-	-	2
31	21o	313	-	-	3
22	19o	-	-	-	4
4o	195	-	-	-	5
3o	195	-	-	-	5
23	2oo	-	-	-	1o
34	-	-	-	-	1o
z 476a	2o5	-	-	-	3
b	22o	-	-	-	3
c	215	-	-	-	3

Tabelle 30 4-0.0-z

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Ub.leb.zt.
4-o.o-2					
z 277	235	44.3	1.46	6.o	
8	24o	151	4.26	7.6	
9	23o	42.9	o.86	8.1	
8o	255	44.8	1.59	5.9	
1	26o	44.3	1.65	5.95	
2	23o	48.1	1.72	5.75	
3	26o	35.6	1.32	4.4	
4-o.o-6					
z 234	255	35.1	1.79	4.65	
5	26o	42.2	1.52	5.65	
6	245	4o.8	2.o5	5.9	
7	24o	35.6	1.85	5.55	
8	245	43.4	1.72	5.7	
9	25o	36.o	1.79	5.6	
9o	245	41.4	1.79	4.85	
4-o.o-24					
z 291	24o	4o.3	1.52	5.35	
2	25o	44.o	1.65	5.4	
3	255	51.1	1.79	5.6	
4	245	44.5	1.59	6.o	
5	26o	37.9	1.65	5.4	
6	27o	44.2	1.46	5.5	
7	245	5o.2	1.39	6.55	
8	235	42.9	1.59	5.6	
4-o.o->24					
z 298b	255	57	2.o5	8.7	>9o
c	25o	38	1.59	7.9	>9o
d	255	38	2.o5	1o.95	>9o
e	26o	83	3.12	9.9	>9o
f	25o	7o	2.25	1o.9	>9o

Tabelle 31 4-0.4-z

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Üb.leb.zt.
4-o.4-2					
z 74	25o	35.2	2.05	6.05	
5	265	39.7	2.98	6.65	
6	24o	5o.2	2.65	5.25	
7	225	35.9	2.58	6.4	
8	245	43.3	3.58	8.35	
9	23o	74.5	3.12	7.15	
8o	25o	44.4	2.32	6.o	
1	245	36.9	3.45	6.1	
4-o.4-6					
z 82	23o	39.5	2.65	6.6	
3	245	38.o	1.99	6.25	
4	245	43.7	2.45	5.95	
5	25o	46.o	2.92	6.6	
6	255	32.6	2.o5	6.35	
7	23o	79.3	2.98	6.5	
8	225	39.4	2.92	6.7	
4-o.4-24					
z 89	24o	39.1	1.92	7.85	
9o	265	39.9	1.92	7.2	
1	26o	33.2	1.92	7.5	
2	25o	45.6	2.19	8.1	
3	235	36.4	1.92	7.75	
4	225	32.2	1.92	12.15	
5	24o	35.4	1.92	7.45	
4-o.4->24					
z 95a	24o	45.6	2.92	17.4	>9o
b	235	38.6	1.72	14.7	>9o
c	235	43.5	2.o5	17.1	>9o
d	25o	43.6	2.39	24.o	>9o
e	26o	99.o	4.58	14.7	>9o
f	245	38.8	2.o5	14.4	>9o
g	265	46.7	1.99	2o.1	>9o

Tabelle 32 4-0.7-z

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Ub.leb.zt.
4-o.7-2					
146	21o	51	3.32	-	
148	24o	45	2.72	-	
z 44o	255	37.o	1.72	7.35	
1	235	33.8	3.38	5.o5	
2	26o	41.9	4.o4	5.2	
3	23o	46.7	4.o4	5.o	
4	27o	4o.4	1.85	5.6	
5	24o	118.4	4.o4	6.25	
4.o.7-6					
158	195	49	1.66	-	
159	24o	37	2.52	-	
z 446	28o	28.5	8.29	5.2	
7	28o	29.6	1.59	4.95	
8	27o	4o.4	1.72	4.95	
9	26o	47.5	-	4.95	
5o	27o	67.8	-	5.35	
1	24o	48.2	-	4.5	
4-o.7-24					
149	275	36	1.26	-	
15o	295	37	1.32	-	
z 452	18o	-	-	-	
3	175	-	-	-	
4	18o	167.o	-	4.55	
5	19o	128.8	-	5.6	
z 451a	28o	41	1.89	4.35	
b	295	4o	1.89	4.o5	
c	275	45	2.o9	4.2	
d	265	4o	1.82	4.o5	
e	28o	38	2.o2	4.1	
f	27o	41	1.95	4.15	
g	265	34	1.75	4.35	
h	285	43	1.89	4.15	
i	29o	43	2.15	4.35	
4-o.7->24					
161	245	35.3	1.65	5.o	>9o
167	26o	29.9	2.25	6.35	>9o
168	23o	4o.9	3.38	6.6	>9o
169	225	39.9	2.52	6.15	>9o
17o	235	34.6	2.58	5.55	>9o
174	23o	38.8	2.38	7.15	>9o
z 456a	245	44	1.72	4.75	>9o
b	23o	38	1.39	4.75	>9o
c	23o	7o	2.12	6.o	>9o

Tabelle 33 **4-1.0-z**

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Üb.leb.zt.
4-1.o-2					
z 175	255	3o.5	1.85	5.35	
6	26o	28.3	1.99	5.5	
7	24o	45.7	1.79	6.1	
8	235	39.5	1.92	5.55	
9	245	36.1	1.85	6.o5	
8o	25o	46.6	2.12	6.3	
1	245	38.8	1.99	5.1	
4-1.o-6					
z 182	23o	39.6	1.99	5.8	
3	22o	3o.7	1.85	4.3	
4	25o	54.4	2.78	5.5	
5	255	37.7	2.25	4.9	
6	24o	29.o	1.65	5.15	
7	24o	32.7	2.85	4.3	
8	245	3o.7	2.o5	5.5	
9	23o	33.1	1.85	4.9	
4-1.o-24					
z 19o	245	34.4	2.12	5.2	
1	26o	5o.2	2.52	5.45	
2	22o	46.2	2.32	5.o5	
3	225	79.4	3.38	6.85	
4	235	7o.9	3.12	6.o	
5	25o	47.5	2.45	4.65	
6	265	35.7	2.19	5.6	
7	255	37.o	2.32	4.9	
4-1.o->24					
z 197a	235	-	-	-	1o
b	24o	-	-	-	32
c	24o	-	-	-	49
d	235	-	-	-	64
e	23o	-	-	-	9o
f	25o	42	1.65	8.25	>9o
g	25o	41	1.85	8.25	>9o
h	24o	65	2.19	9.75	>9o

Tabelle 34 4-2.0-z

	Gew.	N.st.-N	Kreatinin	Kalium	Lb.leb.zt.
4-2.o-2					
142	215	-	5.64	-	
144	2oo	94	4.o5	-	
z 498	24o	42.7	2.12	5.7	
9	23o	47.6	2.19	5.45	
5oo	26o	49.9	2.12	5.2o	
1	24o	41.6	1.35	4.25	
2	24o	47.o	2.12	5.4	
4-2.o-6					
141	29o	42	2.o5	-	
16o	18o	45	1.79	-	
z 5o3	245	46.5	2.32	6.5	
4	22o	44.4	2.32	6.o	
5	28o	34.9	1.92	5.o	
6	23o	67.6	2.92	5.95	
7	195	45.o	2.32	4.7	
4-2.o-24					
151	3oo	4o	1.26	-	
z 5o8	22o	1o9.4	3.78	7.o	
9	215	54.3	2.25	5.3	
1o	265	51.6	2.o5	5.o	
1	23o	89.6	3.31	5.6	
2	25o	77.9	2.65	4.85	
z 5o8a	32o	54	2.42	4.45	
b	3o5	5o	2.15	4.45	
c	31o	48	2.22	4.1	
4-2.o->24					
o.Nr.(o)	25o	31.o	1.65	5.o	>9o
171	265	4o.9	1.59	5.35	>9o
172	24o	39.3	1.59	5.8	>9o
173	215	33.1	1.65	5.4	>9o
176	235	33.6	1.65	5.55	>9o
187	24o	49.7	1.85	6.o5	>9o
z 512a	2o5	-	-	-	1o
b	2oo	47	1.35	5.5o	86
c	195	121	3.37	5.3	86
d	21o	311	6.37	8.55	86

Tabelle 35 4-3.5-z

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Üb.leb.zt.
4-3.5-2					
14o	215	7o	2.72	-	
143	13o	93	4.71	-	
z 522a	24o	44	1.85	4.85	
b	245	44	1.65	4.95	
c	27o	47	1.65	5.o5	
d	25o	53	1.99	5.o5	
e	265	47	1.72	5.1	
f	275	51	1.72	5.2	
g	26o	4o	1.72	5.35	
h	25o	41	1.85	5.2	
i	255	48	1.85	5.65	
j	26o	44	3.31	5.6	
4-3.5-6					
147	24o	47	2.78	-	
138	25o	44	1.92	-	
z 525	24o	1o7.2	2.52	-	
6	245	71.3	3.45	-	
7	24o	95.5	2.98	-	
8	21o	94.6	4.18	-	
9	21o	134.2	1.99	-	
4-3.5-24					
154	25o	91	2.72	-	
156	215	1o1	2.92	-	
z 53o	235	122.4	3.85	-	
1	225	1o6.5	2.85	-	
2	19o	144.o	6.9	-	
3	165	278.2	5.51	-	
4	24o	38.5	3.18	-	
4-3.5->24					
o.Nr.(1)	19o	199	-	-	3
186	215	12	-	-	3
192	23o	296	7.43	-	4
o.Nr.(2)	24o	34.7	2.65	5.9	>9o
189	235	35.7	2.58	6.1	>9o
z 534a	225	-	-	-	3
b	23o	-	-	-	
c	23o	-	-	-	
d	22o	35	1.19	6.2	79
e	225	67	2.12	6.3	79

Tabelle 36 x-5x0.4-72 Kumulation

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium
1-5xo.4-72				
z 513	245	17.8	1.32	4.9
4	24o	16.9	1.32	4.9
5	25o	16.1	1.39	5.15
6	23o	12.6	1.26	5.25
7	24o	17.5	1.39	5.15
8	24o	16.8	1.32	5.35
9	23o	17.5	1.52	4.95
2o	24o	17.1	1.32	4.95
1	23o	15.9	1.39	5.3
2-5xo.4-72				
z 544	27o	22.2	1.79	6.25
5	24o	23.3	1.92	1o.2
6	3oo	21.3	1.65	7.85
7	25o	21.8	1.39	6.1
8	24o	19.9	1.79	5.3
9	24o	19.9	1.52	5.3
5o	26o	19.9	1.92	6.o5
1	25o	21.3	1.99	6.55
3-5xo.4-72				
y 1	26o	32	1.56	5.25
2	275	22	1.42	4.1o
3	255	25	1.42	4.8
4	26o	25	1.42	4.2
5	27o	25	1.36	4.7
6	265	26	1.42	4.8
7	25o	2o	1.29	4.7
8	26o	26	1.69	4.65
4-5xo.4-72				
z 552	27o	38.3	1.52	5.15
3	235	42.6	1.72	5.1
4	25o	39.7	1.52	5.2
5	23o	49.4	1.72	5.8
6	25o	43.8	1.52	6.o
7	245	44.3	1.65	5.7
8	26o	46.1	1.79	4.5
9	24o	41.6	1.59	5.o5
6o	245	42.7	1.72	5.4

Tabelle 37 1-n x 0.4-$z_{i.m.}$

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium
1-n x o.4-zi.m.				
z 562	29o	19.7	2.98	-
z 563	295	21.2	2.78	-
z 564	3o5	19.o	2.92	-
1-n x o.4-zi.m.				
z 565	35o	19.9	1.26	5.2
z 566	35o	2o.7	1.32	4.2

Tabelle 38 5-y- > 24

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Üb.leb.zt.
5-3.5- 24					
163	195	-	-	-	3
166	21o	26.6	2.45	6.35	9o
162	22o	23.5	2.o5	6.4	9o
5-o.o- 24					
165	25o	22	1.92	22.5	9o
164	24o	27.9	2.58	7.6	3

Tabelle 39 6-y- > 24

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium	Üb.leb.zt.
6-3.5- 24					
181	3o5	-	-	-	3
182	295	-	-	-	3
177	28o	-	-	-	3
6-o.o- 24					
o.Nr. (3)	3oo	25	1.12	7.3	3
o.Nr. (6)	32o	27	1.95	6.3	3
178	-	-	-	-	3

Tabelle 40 7-0.0

	Gew.	H.st.-N	Kreatinin	Kalium
7-o.o				
o.Nr. (4)	335	27	1.46	5.4
o.Nr. (5)	3.25	2o	1.39	4.5

5.2.1. Mittelwerte und Standardabweichungen der klinisch-chemischen Parameter

Harnstoff-N — Tabelle 41

	0.0	0.4	0.7
1- y -2	19.1 ± 2.34	24.7 ± 2.73	27.1 ± 3.1
6	22.1 ± 1.01	21.5 ± 5.64	38.2 ± 3.55
24	20.6 ± 1.99	23.4 ± 1.98	31.3 ± 14.62
2- y -2	22.4 ± 2.89	30.9 ± 4.89	22.1 ± 1.23
6	26.3 ± 1.79	28. ± 7.89	27. ± 6.84
24	22.2 ± 2.43	22.8 ± 4.94	39.7 ± 24.57
3- y -2	37.3 ± 4.8	26.2 ± 3.18	22.4 ± 5.4
6	21.5 ± 2.66	27.6 ± 3.77	22.6 ± 5.05
24	28.9 ± 1.26	27.7 ± 3.95	56.1 ± 21.3
4- y -2	43.3 ± 4.15	45. ± 12.9	42.2 ± 5.87
6	39.2 ± 3.5	45.5 ± 15.5	43.5 ± 12.7
24	44.4 ± 4.48	37.4 ± 4.58	39.8 ± 3.31

	1.0	2.0	3.5
1- y -2	24.8 ± 2.96	22.8 ± 1.92	39. ± 5.42
6	31.6 ± 4.8	35.6 ± 2.49	47.7 ± 8.41
24	57.4 ± 27.9	92.6 ± 11.8	142. ± 43.1
2- y -2	25.5 ± 1.7	22.5 ± 3.4	25.6 ± 7.03
6	34.5 ± 4.57	33.4 ± 3.13	46.6 ± 5.81
24	35.7 ± 9.77	88.3 ± 10.5	132.1± 51.3
3- y -2	32.4 ± 3.66	25.9 ± 2.1	27.4 ± 2.62
6	31. ± 4.28	31.8 ± 3.73	37.2 ± 2.98
24	51.7 ± 23.2	75.3 ± 8.19	121.1± 26.4
4- y -2	37.8 ± 7.4	45.8 ± 3.49	51.8 ± 15.2
6	36. ± 8.27	46.5 ± 10.1	84.8 ± 32.7
24	50.2 ± 16.6	63.9 ± 23.2	125.9± 74.6

Kreatinin

Tabelle 42

	0.0	0.4	0.7
1- y -2	1.2 ± 0.11	1.56 ± 0.16	1.33 ± 0.29
6	3.2 ± 0.47	1.44 ± 0.24	1.74 ± 0.47
24	1.24 ± 0.09	1.33 ± 0.1	1.09 ± 0.19
2- y -2	1.3 ± 0.17	1.93 ± 0.26	1.58 ± 0.14
6	1.33 ± 0.02	1.29 ± 0.19	2.62 ± 0.36
24	1.63 ± 0.38	1.31 ± 0.48	1.19 ± 0.38
3- y -2	1.5 ± 0.1	1.58 ± 0.05	1.26 ± 0.14
6	1.46 ± 0.54	1.62 ± 0.17	2.46 ± 0.42
24	1.53 ± 0.14	1.49 ± 0.17	2.01 ± 0.32
4- y -2	1.43 ± 0.31	2.84 ± 0.54	3.01 ± 0.95
6	1.79 ± 0.14	2.57 ± 0.41	3.16 ± 2.9
24	1.58 ± 0.12	1.96 ± 0.1	1.82 ± 0.28

	1.0	2.0	3.5
1- y -2	1.42 ± 0.09	1.69 ± 0.11	1.7 ± 0.13
6	1.43 ± 0.19	3.8 ± 0.3	2.6 ± 0.13
24	1.35 ± 0.43	2.46 ± 0.35	4.2 ± 1.4
2- y -2	1.5 ± 0.28	1.64 ± 0.09	1.7 ± 0.13
6	2.18 ± 0.3	2.48 ± 0.26	2.3 ± 0.4
24	1.49 ± 0.26	2.11 ± 0.65	4.2 ± 1.2
3- y -2	1.72 ± 0.18	1.8 ± 0.2	2.4 ± 0.28
6	2.15 ± 0.44	2.38 ± 0.37	3.6 ± 0.24
24	2.07 ± 0.53	2.31 ± 0.18	4.3 ± 0.64
4- y -2	1.93 ± 0.1	2.87 ± 1.43	2.2 ± 0.45
6	2.16 ± 0.44	2.23 ± 0.37	2.8 ± 0.82
24	2.55 ± 0.47	2.45 ± 1.34	4.0 ± 1.61

Kalium

Tabelle 43

	0.0	0.4	0.7
1- y -2	5.2 ± 0.26	6.09 ± 0.45	4.9 ± 0.38
6	7.43 ± 0.28	5.66 ± 0.91	5.69 ± 0.4
24	4.92 ± 0.08	5.46 ± 0.53	5.43 ± 0.47
2- y -2	4.67 ± 0.23	5.64 ± 0.69	4.91 ± 0.5
6	5.22 ± 0.32	6.12 ± 0.76	6.3 ± 0.7
24	5.3 ± 0.84	5.85 ± 0.44	5.14 ± 0.4
3- y -2	4.9 ± 0.42	6.09 ± 0.59	5.7 ± 0.3
6	4.46 ± 0.47	5.66 ± 0.52	5.96 ± 0.78
24	5.24 ± 0.65	5.74 ± 0.45	5.25 ± 0.41
4- y -2	6.24 ± 1.15	6.49 ± 0.93	5.74 ± 0.92
6	5.43 ± 0.2	6.42 ± 0.26	4.98 ± 0.29
24	5.68 ± 0.41	8.29 ± 1.73	4.35 ± 0.44

	1.0	2.0	3.5
1- y -2	4.74 ± 0.3	5.28 ± 0.64	5.39 ± 0.58
6	5.25 ± 0.67	7.27 ± 0.71	5.84 ± 0.45
24	6.34 ± 0.48	5.86 ± 0.29	8.18 ± 1.93
2- y -2	-	5.49 ± 0.29	5.87 ± 0.65
6	-	5.66 ± 0.23	5.2 ± 0.33
24	-	6.06 ± 0.32	6.93 ± 1.22
3- y -2	5.47 ± 0.58	5.58 ± 0.31	6.4 ± 0.3
6	5.38 ± 0.32	5.79 ± 0.56	7.17 ± 0.43
24	-	5.61 ± 0.58	6.92 ± 1.24
4- y -2	5.7 ± 0.44	5.2 ± 0.56	5.2 ± 0.26
6	5.04 ± 0.55	5.63 ± 0.75	-
24	5.46 ± 0.7	5.09 ± 0.91	-

Mittelwerte und Standardabweichungen
der Gruppe x-5x0.4-72 Kumulation

Tabelle 44

1-5xo.4-72				
Harnst.-N	16.47	±	1.8	
Kreatinin	1.36	±	o.o6	9 Tiere
Kalium	5.1	±	o.3	
2-5xo.4-72				
Harnst.-N	21.2	±	1.24	
Kreatinin	1.75	±	o.19	8 Tiere
Kalium	6.7	±	1.6	
3-5xo.4-72				
Harnst.-N	25.13	±	3.47	
Kreatinin	1.45	±	o.13	8 Tiere
Kalium	4.65	±	o.36	
4-5xo.4-72				
Harnst.-N	43.17	±	1.25	
Kreatinin	1.64	±	o.1	9 Tiere
Kalium	5.32	±	o.45	

Wegen der geringen Fallzahlen pro Gruppe bei den trendanzeigenden Gruppen verzichten wir hier auf die Erstellung einer ähnlichen Tabelle. Die Einzelwerte mögen den Tabellen auf Seite 127 entnommen werden.

5.3.

Graphik 50

Histologie 1-0.0-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Trv	Gew	kFr	[illegible]
1-o.o-2										
z 198										
9		+								
2oo					+					
1										
2		+				+				
3										
4										
5		++								
6										
1-o.o-6										
z 2o7										
8										
9		+								
1o										
1		+								
2		+								
3										
4										
1-o.o-24										
z 215		++				+				
6										
7										
8										
9										
2o										
1										
2										
1-o.o-24										
z 222a									+	
b										
c										
d										
e										
f										
g										
h										
i										

Graphik 51

Histologie 1-0.4-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	Tod
1-o.4-2										
z 8	+									
9	+									
1o	+									
1										
2										
3	+									
4	+									
5	+			+						
1-o.4-6										
z 25	+									
6										
7	+			+						
8	+									
9										
3o										
1	++									
2										
1-o.4-24										
z 42										
3										
4										
5				+						
6										
7				+						
8	+									
9										
5o										
1-o.4->24										
z 5oa										
b										
c										
d										
e										
f	+									
g										
h										

Graphik 52

Histologie 1-0.7-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	Tod
1-o.7-2										
123				+						
124	+									
z 299	+	+								
300	+				+					
1		+								
2										
3										
4										
5		+								
1-o.7-6										
84	+			+						
87										
z 306						+				
7										
8										
9										
10										
1										
2										
1-o.7-24										
96	++			+						
99				+						
z 313										
4										
5		++								
6		+				+				
7										
8		++								
9										
1-o.7->24										
93										
98				+						
101										
102	++									
103										
104				+						
z 319										
b										
c										

Graphik 53

Histologie 1-1.0-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	Tod
1-1.o-2										
z 96	+			+						
7	+									
8										
9	+									
1oo	+									
1				+						
2	++									
3	+									
4	++									
1-1.o-6										
z 1o5	++									
6	++									
7	+									
8	+			+						
9	+									
1o	+									
1	++									
2										
3										
1-1.o-24										
z 114	+									
5	+									
6	++			+						
7				+						
8				+						
9	+									
2o	+									
1				+						
2	++									
1-1.o->24										
z 122a										
b										
c										
d										
e										
f										
g										
h										
i										

Graphik 54

Histologie 1-2.0-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	Hof
1-2.0-2										
125										
126										
z 358	+									
9										
60										
1										
2										
3										
4										
1-2.0-6										
89				+						
86	+									
z 365										
6										
7	+									
8										
9										
70										
1										
1-2.0-24										
95	++			+						
97	+			+						
z 372										
3										
4		+								
5										
6		+								
7	+									
8	+									
1-2.0->24										
112				+						+
115	+++		++	+						+
117	++		++							+
116	++		++							+
113	+++		++							+
114	++									+
105			++							+
z 378b	+		+++			+				+
a				+						+
c						+				

Graphik 55

Histologie 1-3.5-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	Tod
1-3.5-2										
127										
128				+						
z 419				+						
2o	+									
1										
2										
3										
4										
5										
1-3.5-6										
9o										
91										
z 426	+									
7										
8										
9										
3o										
1										
2				+						
1-3.5-24										
92	+			+						
94	+									
z 433										
4				+						
5	+									
6										
7	+			+						
8		+								
9		++								
1-3.5-> 24										
111	++	+								+
1o8				++						+
1o6			++	++						+
11o	+									+
1o7	+									+
1o9	++									
1oo				++						
z 439a										+
b										+
c		+								+
d	+									+

Graphik 56

Histologie 2-0.0-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	Col
2-o.o-2										
z 223										
4		+								
5										
6	+									
7		+				+				
8		+				++				
9					+					
3o										
1										
2-o.o-6										
z 232										
3										
4		+								
5						+				
6										
7										
8										
9										
4o						+				
2-o.o-24										
z 241					+	+				
2		+								
3						+				
4										
5										
6										
7										
8										
9						+				
2-o.o->24										
z 249a										
b										
c										
d										
e										
f										
g										
h										
i										

Graphik 57

Histologie 2-0.4-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	Tod
2-o.4-2										
z 51				++						
2	+									
3										
4				++						
5	+									
6	+			++						
7	++			++						
8	+			++						
2-o.4-6										
z 59										
6o	+			+						
1										
2	+									
3	+									
4										
5										
6										
2-o.4-24										
z 67										
8				+						
9										
7o										
1	+			+						
2	++			++						
3										
2-o.4->24										
z 73a										
b		++								
c										
d										
e		++								
f										
g										
h										
i										

Graphik 58

Histologie 2-0.7-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	Lo
2-o.7-2										
122				+						
81				+						
z 341		+				++				
2										
3										
4						+				
5										
2-o.7-6										
69				+						
77									+	
z 346										
7										
8										
9					+	+				
5o		+								
1										
2-o.7-24										
5o	+			+			+			
71										
z 352		+								
3										
4										
5										
6										
7										
2-o.7->24										
136	++			+						+
46										
49										
63				+						
135				+						
z 357a										
b										
c				+						

Graphik 59

Histologie 2-1.0-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	Tod
2-1.o-2										
z 149										
5o						+				
1										
2						+				
3										
4	+			+	+					
5										
6										
2-1.o-6										
z 157										
8										
9	+			+	+					
6o				+						
1					+					
2						+				
3										
4				+						
5										
2-1.o-24										
z 166	+									
7	++			+						
8	+				+					
9										
7o										
1										
2						++				
3	+									
4										
2-1.o->24										
z 174a										+
b			++++	+						+
c										
d										
e										
f										
g										
h	+									
i										
j										

Graphik 60

Histologie 2-2.0-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	[illegible]
2-2.0-2										
70										
79										
z 400						++				
1										
2		+				+				
3										
4						+				
5		+								
6										
2-2.0-6										
72				--						
65										
z 407										
8										
9										
10		+								
11										
2-2.0-24										
45	+			+			+			
68				+						
z 412				+						
3	+			+						
4		++	+							
5	++	+		+						
6		+				+				
7										
8										
2-2.0->24										
48			++	++						+
51			++	+						+
53	++									+
44				++						
61									+	
z 418a			++							+
b										+
d										

Graphik 61

Histologie 2-3.5-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	Tod
2-3.5-2										
8o				+			++			
78				+						
z 477						+				
8										
9										
8o										
1		+								
2										
3										
2-3.5-6										
67				+						
76				+						
z 484										
5										
6										
7						+				
8		+								
9						+				
9o										
2-3.5-24										
66	++			+			+			
82				+						
z 491		+								
2	+					+				
3				+						
4										
5				+						
6										
7					+					
2-3.5->24										
56									+	+
55									+	+
59	++			+						+
54				+						+
74			+	+						+
57										
137				+						
z 497a				+						+
b	+									+
c				+						+
d										+

Graphik 62

Histologie 3-0.0-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	o
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	[illegible]
3-o.o-2										
z 25o										
1										
2										
3										
4										
5									+	
6									+	
7										
8										
3-o.o-6										
z 259									+	
6o									+	
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
3-o.o-24										
z 268										
9										
7o									+	
1									+	
2									+	
3										
4									+	
5									+	
6									+	
3-o.o->24										
z 268a										
b										
c										
d										
e										
f										
g										
h	+									

Graphik 63

Histologie 3-0.4-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	Tod
3-o.4-2										
z 1				++						
2										
3										
4	+									
5										
6	+			++						
7	+									
3-o.4-6										
z 16										
7	+									
8										
9	+			+						
2o										
1										
2	+									
3										
4										
3-o.4-24										
z 33										
4	+									
5										
6										
7										
8				+						
9										
4o										
1	+									
3-o.4->24										
z 41a	+									
b										
c										
d										
e										
f										
g										
h										

Graphik 64

Histologie 3-0.7-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	mod
3-o.7-2										
118										
119										
z 32o										
1										
2										
3					+					
4	+									
5										
6										
3-o.7-6										
16				+						
129				+						
z 327	+									
8										
9										
3o		+								
1										
2										
3										
3-o.7-24										
18				+			+			
132										
z 334										
5										
6										
7										
8										
9										
4o										
3-o.7-24										
21										
36										
38										
39										
37										
z 34oa										
b										
c										

Graphik 65

Histologie 3-1.0-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	Tod
3-1.o-2										
z 123										
4										
5	++									
6	++									
7				++						
8										
9										
3o										
1										
3-1.o-6										
z 132				++						
3										
4	+			+						
5				+						
6										
7				+						
8										
9										
3-1.o-24										
z 14o	++			+						
1				+						
2										
3										
4	+			+						
5										
6										
7										
8										
3-1.o->24										
z 14oa										
b										
c										
d										
e										
f										
g										
h										
i										

Graphik 66

Histologie 3-2.0-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	Tod
3-2.o-2										
12o	+			+						
4				+						
z 379										
8o										
1										
2										
3										
4										
5										
3-2.o-6										
13o				+						
8	+									
z 386										
7										
8										
9										
9o										
1										
2										
3-2.o-24										
19				+						
131b										
z 393		+								
4										
5										
6										
7										
8										
9										
3-2.o->24										
35	+			+						+
33	++		++	++		++				+
24	++									+
32	+		++	++						+
41				+						
43										
134	+									
z 399a			++							+
b	+									+
c										+
d					++					+
e										+
f									+	+
g										+
h										+
i										+
j										

Graphik 67

Histologie 3-3.5-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	Tod
3-3.5-2										
121	+			+						
7				+						
z 457										
8										
9		+								
6o				+						
1										
2										
3										
3-3.5-6										
131a				++						
14										
z 464	++			++						
5	+			++						
6				++						
7	++			++						
8				++						
9	+			++						
3-3.5-24										
26	+			+						
27										
z 47o	+									
1										
2	+									
3	+			+						
4	+									
5	+			+						
6										
3-3.5->24										
29	++			+			+			+
42	+		++	+						+
31	++		++	+						+
22	++		++							+
4o			+	+						+
3o	++									+
23	+									+
34									+	+
z 476a	++			++						+
b										+
c				+						+

Graphik 68

Histologie 4-0.0-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	Dod
4-o.o-2										
z 277						++				
8						++				
9	+++					+++				
8o						++				
1						+++				
2						++				
3	+++					+++				
4-o.o-6										
z 284						++				
5						+				
6		+	++			+++				
7						+++				
8						+++				
9						+++				
9o						+++				
4-o.o-24										
z 291						++				
2	++					++				
3	++					++				
4						+++				
5						++				
6						++				
7						+				
8						+++				
4-o.o->24										
z 298b	+					+++				
c	+				++	++				
d	+					++				
e	+++									
f	+++				++					

Graphik 69

Histologie 4-0.4-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	Tod
4-o.4-2										
z 74	++					++				
5	++					++				
6						+++				
7										
8						++				
9			++			+++				
8o	+					+++				
1						++				
4-o.4-6										
z 82						++				
3	+					+++				
4	++					++				
5	+					++				
6						++				
7	++					+++				
8						++				
4-o.4-24										
z 89	+					++				
9o	+					+++				
1						++				
2			++			+++				
3						++				
4						++				
5						++				
4-o.4->24										
z 95a	+++			+		++				
b	+					+				
c	++					++				
d	++					++				
e	+++			+		++				
f	++					+				
g	++					+				

Graphik 70

Histologie 4-0.7-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Lew	HPr	ol
4-o.7 -2										
146			++			+++				
148						++				
z 44o						++				
1						++				
2	+					+++				
3	++					++				
4						++				
5	++					++				
4-o.7 -6										
158	+					+				
159	+					+				
z 446						+++				
7						++				
8						+++				
9						++				
5o						+++				
1	+					++				
4-o.7-24										
149						++				
15o						++				
z 452						+++				
3			+			++				
4			+			++				
5						++				
z 451a						+++				
b						+++				
c						+++				
d	++					++				
e						+++				
f						+++				
g						++				
h									+	
i						+++				
4-o.7->24										
161	++			+						
167										
168						+				
169						+				
17o			+			+				
174										
z 456a						++				
b						+				
c	+++									

Graphik 71

Histologie 4-1.0-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	Tod
4-1.o -2										
z 175						++				
6										
7						+++				
8						+++				
9						++				
8o						+++				
1						++				
4-1.o -6										
z 182						+				
3						++				
4	+					+				
5						++				
6						++				
7						++				
8						++				
9						++				
4-1.o -24										
z 19o	+					++				
1						++				
2	++					+++				
3						++				
4	+					++				
5						++				
6						+				
7						++				
4-1.o →24										
z 197a									+	+
b	+++		++			+++				+
c									+	+
d									+	+
e									+	+
f						+				
g	+					++				
h	++					++				

Graphik 72

Histologie 4-2.0-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	Tod
4-2.o-2										
142						++				
144						++				
z 498	+					++				
9	+					++				
5oo						++				
1	+					+++				
2					+	++				
4-2.o-6										
16o	+					+				
141	+					++				
z 5o3									+	
4						++				
5						++				
6	++					+++				
7						+++				
4-2.o-24										
151						++				
z 5o8	+++					++				
9						++				
1o						++				
1						+++				
2						+++				
z 5o8a	++				+	+				
b					+	+				
c						+++				
4-2.o->24										
o.Nr.(0)						++				
171	++					++				
172						++				
173	++				+	++				
176						++				
187										
z 512a										
b	+		++		++	+				
c	+					++				
d	+++									

Graphik 73

Histologie 4-3.5-z

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	Tod
4-3.5 -2										
14o	+			+		++				
143				+++		++		-		
z 522a	+++					+++				
b						+++				
c						+++				
d						+				
e						+++				
f	+++					+++				
g						+++				
h	+					+				
i						+++				
j	++					+				
4-3.5 -6										
147						++				
138				+		++				
z 525	+					+++				
6						++				
7						++++				
8	++					++				
9	++					++				
4-3.5 -24										
154						++				
156						++				
z 53o						+++				
1	++					++				
2	+++					++				
3	++++					+++		-		
4						+++				
4-3.5> -24										
o.Nr.(1)	+					+				+
186	+		++	+		++				+
192	+					+				+
o.Nr.(2)						+				
189	+					+				
z 534a	++				+++	++				+
b	+					++				+
c									+	+
d										+
e	++					+++				+

Graphik 74

Histologie x-5x0.4-72 Kumulation

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	dila Tubu	Hydr neph	Nekr osen	Ei- weiß	Hype rtro	Ent- zünd	Ery	Gew	kPr	Tod
1-5xo.4-72										
z 513		+								
4										
5										
6		+								
7		+								
8										
9										
2o										
1		++								
2-5xo.4-72										
z 544										
5										
6										
7										
8										
9										
5o										
51		+								
3-5xo.4-72										
y 1		++								
2										
3										
4										
5										
6										
7	+++									
8										
4-5xo.4-72										
z 552						++				
3						++++				
4						++				
5										
6						+++				
7				+	+	++				
8						+++				
9						+++				
6o						+++				

5.4. Ergebnisse der vom IFNS durchgeführten Untersuchungen

Tabelle 45

I.1 Dosisgruppenvergleich bezüglich der Laborwerte

	V1	V2	V3	V4
	I.1.1 Körpergewicht			
3.5/0.0	*	*	*	*
2.0/0.0	*	*	*	-
1.0/0.0	-	-	*	-
0.7/0.0	*	+	*	-
0.4/0.0	*	+	*	-
	I.1.2 Harnstoff-N			
3.5/0.0	+	+	-	-
2.0/0.0	+	+	-	-
1.0/0.0	+	+	+	-
0.7/0.0	+	-	-	-
0.4/0.0	-	+	-	-
	I.1.3 Kreatinin			
3.5/0.0	+	+	+	+
2.0/0.0	+	+	+	+
1.0/0.0	-	+	+	+
0.7/0.0	-	-	-	+
0.4/0.0	-	-	-	+
	I.1.4 Kalium			
3.5/0.0	-	-	+	-
2.0/0.0	-	+	-	*
1.0/0.0	-	+	+	-
0.7/0.0	-	-	+	*
0.4/0.0	-	+	+	+

* signifikant kleiner

\+ signifikant größer

\- nicht signifikant größer

Tabelle 46

I.2 Vorbehandlungsgruppen-Vergleich bezüglich der Laborwerte

	0.0	0.4	0.7	1.0	2.0	3.0
	I.2.1 Körpergewicht					
V1/V2	+	-	-	-	+	*
V2/V3	-	-	-	+	-	-
V3/V4	+	*	*	-	*	*
	I.2.2 Harnstoff-N					
V1/V2	-	*	-	-	-	-
V2/V3	*	-	-	*	-	-
V3/V4	*	*	*	-	-	*
	I.2.3 Kreatinin					
V1/V2	-	-	-	*	+	-
V2/V3	-	-	-	-	-	*
V3/V4	-	*	-	*	-	-
	I.2.4 Kalium					
V1/V2	-	-	-	*	-	-
V2/V3	-	-	-	+	-	*
V3/V4	*	*	+	+	-	+

* = signifikant kleiner

+ = signifikant größer

- = nicht signifikant größer

II. Multipler Vergleich der Dosisgruppen innerhalb der Vorbehandlungskollektive bezüglich der Histologie

Tabelle 47

II.1 Dilatation

	V1	V2	V3	V4
3.5/0.0	+	-	+	-
2.0/0.0	+	-	-	-
1.0/0.0	+	-	-	-
0.7/0.0	-	-	-	-
0.4/0.0	+	+	+	-
3.5/0.4	-	-	-	-
2.0/0.4	-	-	-	-
1.0/0.4	-	-	-	-
0.7/0.4	-	-	-	*
3.5/0.7	-	-	+	-
2.0/0.7	-	-	-	-
1.0/0.7	+	-	-	-
3.5/1.0	-	-	+	-
2.0/1.0	-	-	-	-
3.5/2.0	-	-	+	-

+ = histologischer Befund tritt bei der höheren Dosierung signifikant häufiger auf als bei der niedrigeren

* = histologischer Befund tritt bei der niedrigeren Dosierung signifikant häufiger auf als bei der höheren

- = keine signifikanten Unterschiede

Tabelle 48

II.2 Hydronephrose

	V1	V2	V3	V4
3.5/0.0	-	-	-	-
2.0/0.0	-	-	-	-
1.0/0.0	*	-	-	-
0.7/0.0	-	-	-	-
0.4/0.0	*	-	-	-
3.5/0.4	-	-	-	-
2.0/0.4	-	-	-	-
1.0/0.4	-	-	-	-
0.7/0.4	-	-	-	-
3.5/0.7	-	-	-	-
2.0/0.7	-	-	-	-
1.0/0.7	-	-	-	-
3.5/1.0	-	-	-	-
2.0/1.0	-	-	-	-
3.5/2.0	-	-	-	-

Tabelle 49

II.3 Nekrose

	V1	V2	V3	V4
3.5/0.0	-	-	-	-
2.0/0.0	-	-	-	-
1.0/0.0	-	-	-	-
0.7/0.0	-	-	-	-
0.4/0.0	-	-	-	-
3.5/0.4	-	-	-	-
2.0/0.4	-	-	-	-
1.0/0.4	-	-	-	-
0.7/0.4	-	-	-	-
3.5/0.7	-	-	-	-
2.0/0.7	-	-	-	-
1.0/0.7	-	-	-	-
3.5/1.0	-	-	-	-
2.0/1.0	-	-	-	-
3.5/2.0	-	-	-	-

Tabelle 50

II.4 Hypertrophie

	V1	V2	V3	V4
3.5/0.0	-	-	-	-
2.0/0.0	-	-	-	-
1.0/0.0	-	-	-	-
0.7/0.0	-	-	-	-
0.4/0.0	-	-	-	-
3.5/0.4	-	-	-	-
2.0/0.4	-	-	-	-
1.0/0.4	-	-	-	-
0.7/0.4	-	-	-	-
3.5/0.7	-	-	-	-
2.0/0.7	-	-	-	-
1.0/0.7	-	-	-	-
3.5/1.0	-	-	-	-
2.0/1.0	-	-	-	-
3.5/2.0	-	-	-	-

Tabelle 51

II.5 Entzündung

	V1	V2	V3	V4
3.5/0.0	-	-	-	-
2.0/0.0	-	-	-	-
1.0/0.0	-	-	-	-
0.7/0.0	-	-	-	-
0.4/0.0	-	-	-	-
3.5/0.4	-	-	-	-
2.0/0.4	-	-	-	-
1.0/0.4	-	-	-	-
0.7/0.4	-	-	-	-
3.5/0.7	-	-	-	-
2.0/0.7	-	-	-	-
1.0/0.7	-	-	-	-
3.5/1.0	-	-	-	-
2.0/1.0	-	-	-	-
3.5/2.0	-	-	-	-

Tabelle 52

II.6 Eiweiß

	V1	V2	V3	V4
3.5/0.0	-	+	+	-
2.0/0.0	-	+	-	-
1.0/0.0	-	+	+	-
0.7/0.0	-	+	-	-
0.4/0.0	-	+	-	-
3.5/0.4	-	-	+	-
2.0/0.4	-	-	-	-
1.0/0.4	-	-	-	-
0.7/0.4	-	-	-	-
3.5/0.7	-	-	+	-
2.0/0.7	-	-	-	-
1.0/0.7	-	-	-	-
3.5/1.0	-	-	-	-
3.5/1.0	-	-	-	-
3.5/2.0	-	-	+	-

Tabelle 53

II.7 Erythrozyten

	V1	V2	V3	V4
3.5/0.0	-	-	-	-
2.0/0.0	-	-	-	-
1.0/0.0	-	-	-	-
0.7/0.0	-	-	-	-
0.4/0.0	-	-	-	-
3.5/0.4	-	-	-	-
2.0/0.4	-	-	-	-
1.0/0.4	-	-	-	-
0.7/0.4	-	-	-	-
3.5/0.7	-	-	-	-
2.0/0.7	-	-	-	-
1.0/0.7	-	-	-	-
3.5/1.0	-	-	-	-
2.0/1.0	-	-	-	-
3.5/2.0	-	-	-	-

Tabelle 54

III. Multipler Vergleich der Vorbehandlungskollektive für jede Dosis

	0.0	0.4	0.7	1.0	2.0	3.5
	III.1 Dilatation					
V1/V2	-	-	-	*	-	-
V2/V3	-	-	-	-	-	-
V3/V4	+	-	-	-	-	-
	III.2 Hydronephrose					
V1/V2	-	-	-	-	-	-
V2/V3	-	-	-	-	-	-
V3/V4	-	-	-	-	-	-
	III.3 Nekrose					
V1/V2	-	-	-	-	-	-
V2/V3	-	-	-	-	-	-
V3/V4	-	-	-	-	-	-
	III.4 Hypertrophie					
V1/V2	-	-	-	-	-	-
V2/V3	-	-	-	-	-	-
V3/V4	-	-	-	-	-	-
	III.5 Entzündung					
V1/V2	-	-	-	-	-	-
V2/V3	+	-	-	-	-	-
V3/V4	+	+	+	+	+	+
	III.6 Eiweiß					
V1/V2	-	-	-	-	-	-
V2/V3	-	-	-	-	-	-
V3/V4	-	-	-	*	*	*
	III.7 Erythrozyten					
V1/v2	-	-	-	-	-	-
V2/V3	-	-	-	-	-	-
V3/V4	-	-	-	-	-	-

- = kein signifikanter Unterschied
+ = die an 2. Stelle stehende Vorbehandlungsgruppe zeigt signifikant öfter die jeweilige Veränderung als die an der 1. Stelle stehende Vorbehandlungsgruppe
* = signifikanter Unterschied im Sinne einer Umkehrung von +

IV. Multipler Vergleich der Intervallgruppen "2 h" gegen " >2 h" (IV.x.1) sowie multipler Vergleich aller Intervallgruppen untereinander (IV.x.2) bezüglich der histologischen Befunde (x = 1 - 7)

Tabelle 55

	0.0	0.4	0.7	1.0	2.0	3.5
	IV.1.1 Dilatation					
V1	-	*	-	-	-	-
V2	-	*	-	-	-	-
V3	-	-	-	-	-	-
V4	-	-	-	-	-	-
	IV.2.1 Hydronephrose					
V1	-	-	-	-	-	-
V2	-	-	-	-	-	-
V3	-	-	-	-	-	-
V4	-	-	-	-	-	-
	IV.3.1 Nekrose*					
V1	-	-	-	-	-	-
V2	-	-	-	-	-	-
V3	-	-	-	-	-	-
V4	-	-	-	-	-	-
	IV.4.1 Hypertrophie					
V1	-	-	-	-	-	-
V2	-	-	-	-	-	-
V3	-	-	-	-	-	-
V4	-	-	-	-	-	-

* vergleiche Graphiken 57 und 58

Tabelle 56

	0.0	0.4	0.7	1.0	2.0	3.5
	IV.5.1 Entzündung					
V1	-	-	-	-	-	-
V2	-	-	-	-	-	-
V3	-	-	-	-	-	-
V4	-	-	-	-	-	-
	IV.6.1 Eiweiß					
V1	-	-	-	-	-	-
V2	-	*	-	-	-	-
V3	-	-	-	-	-	-
V4	-	-	-	-	-	-
	IV.7.1 Erythrozyten					
V1	-	-	-	-	-	-
V2	-	-	-	-	-	-
V3	-	-	-	-	-	-
V4	-	-	-	-	-	-

- = keine signifikanten Unterschiede

+ = Veränderung tritt bei der Intervallgruppe " 2h" signifikant häufiger auf als bei der Intervallgruppe "2 h"

* - signifikanter Unterschied im Sinne einer Umkehrung von +

Aufgrund der Verteilung der Befundmerkmale "Nekrose" in Graphik 34 (S. 67) erscheint es sinnvoll, weitere Untersuchungen anzustellen:

Im folgenden vergleichen wir die Intervallgruppe 4 (Tötung nach mehr als 24 Stunden) mit der Gesamtheit der übrigen Intervallgruppen (Tötung nach 2, 6 und 24 h).

Entsprechend den Graphiken 55 und 56 erhalten wir nun

Tabelle 57

	0.0	0.4	0.7	1.0	2.0	3.5
V1	-	-	-	-	+	-
V2	-	-	-	-	+	-
V3	-	-	-	-	-	+
V4	-	-	-	-	-	-

Fassen wir die Dosisgruppen D1 bis D4 zu einer neuen Dosisgruppe D I und D5 und D6 zur Gruppe D II zusammen, so erhalten wir im neu eingeführten Intervallgruppenvergleich folgende Signifikanzverhältnisse:

Tabelle 58

	D I	D II
V1	-	+
V2	-	+
V3	-	+
V4	-	-

- = keine signifikanten Unterschiede

+ = Veränderung tritt in der Intervallgruppe 4 (Tötung nach mehr als 24 Stunden) signifikant häufiger auf als in der Gesamtheit der übrigen Intervallgruppen (Tötung nach 2, 6 und 24 Stunden)

Vergleich der Intervallgruppen untereinander

Tabelle 59

		2/6	2/24	2/ 24	6/24	6/ 24	24/ 24
IV.1.2 Dilatation							
V1	0.0	-	-	-	-	-	-
	0.4	-	-	-	-	-	-
	0.7	-	-	-	-	-	-
	1.0	-	-	*	-	*	*
	2.0	-	-	-	-	-	-
	3.5	-	-	-	-	-	-
V2	0.0	-	-	-	-	-	-
	0.4	-	-	-	-	-	-
	0.7	-	-	-	-	-	-
	1.0	-	-	-	-	-	-
	2.0	-	-	-	-	-	-
	3.5	-	-	-	-	-	-
V3	0.0	-	-	-	-	-	-
	0.4	-	-	-	-	-	-
	0.7	-	-	-	-	-	-
	1.0	-	-	-	-	-	-
	2.0	-	-	-	-	-	-
	3.5	-	-	-	-	-	-
V4	0.0	-	-	-	-	+	-
	0.4	-	-	-	-	-	-
	0.7	-	-	-	-	-	-
	1.0	-	-	-	-	-	-
	2.0	-	-	-	-	-	-
	3.5	-	-	-	-	-	-

- = kein signifikanter Unterschied

+ = signifikant häufiger Veränderungen in der Intervallgruppe mit der längeren Zeit

* = signifikant häufiger Veränderungen in der Intervallgruppe mit der kürzeren Zeit

Tabelle 60

	2/6	2/24	2/ 24	6/24	6/ 24	24/ 24
IV.2.2 Hydronephrose						
V1 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-
V2 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-
V3 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-
V4 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-

keine signifikanten Unterschiede

Tabelle 61

	2/6	2/24	2/ 24	6/24	6/ 24	24/ 24
IV.3.2 Nekrose						
V1 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	+	-	+	+
3.5	-	-	-	-	-	-
V2 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-
V3 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-
V4 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-

+ = signifikant häufiger Veränderungen in der Intervallgruppe mit der längeren Zeit

Tabelle 62

	2/6	2/24	2/ 24	6/24	6/ 24	24/ 24
IV.4.2. Hypertrophie						
V1 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-
V2 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-
V3 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-
V4 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-

keine signifikanten Unterschiede

Tabelle 63

	2/6	2/24	2/ 24	6/24	6/ 24	24/ 24
IV.5.2. Entzündung						
V1 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-
V2 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-
V3 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-
V4 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-

keine signifikanten Unterschiede

Tabelle 64

	2/6	2/24	2/ 24	6/24	6/ 24	24/ 24
IV.6.2	Eiweiß					
V1 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-
V2 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-
V3 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-
V4 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-

keine signifikanten Unterschiede

Tabelle 65

	2/6	2/24	2/ 24	6/24	6/ 24	24/ 24
IV.7.2	Erythrozyten					
V1 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-
V2 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-
V3 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-
V4 0.0	-	-	-	-	-	-
0.4	-	-	-	-	-	-
0.7	-	-	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	-	-
2.0	-	-	-	-	-	-
3.5	-	-	-	-	-	-

keine signifikanten Unterschiede

V. Beziehungsanalysen

zwischen Dosis, Körpergewicht und laborchemischen Befunden (1. Teil) und zwischen Körpergewicht, laborchemischen Befunden und histologischen Befunden (2. Teil) innerhalb der jeweiligen Vorbehandlungsgruppe

Tabelle 66

V. Teil 1

	V1	V2	V3	V4
Dos/KG	+	+	+	+
Dos/HSt-N	+	+	+	-
Dos/Kreat	+	+	+	+
Dos/K^+	-	+	+	+
KG/HSt-N	+	+	-	-
KG/Kreat	+	+	+	+
KG/K^+	-	+	-	+
HSt-N/Kreat	+	+	+	+
HSt-N/K^+	+	-	+	-
Kreat/K^+	+	+	+	+

+ = signifikante Abhängigkeit der Variablen

- = keine signifikante Abhängigkeit der Variablen

Tabelle 67

V. Teil 2

		Dil	Hyd	Nek	Hyp	Ent	Gew	HSt	Kre
V1	Hydronephrose	-							
	Nekrose	+	-						
	Hypertrophie	-	-	-					
	Entzündung	-	-	+	-				
	Gewicht	-	-	-	-	-			
	Harnstoff-N	-	-	-	-	-	+		
	Kreatinin	-	-	-	-	-	+	+	
	Kalium	-	-	-	-	-	-	+	+
V2	Hydronephrose	-							
	Nekrose	-	+						
	Hypertrophie	-	-	-					
	Entzündung	-	-	-	-				
	Gewicht	-	-	-	-	-			
	Harnstoff-N	-	-	-	-	-	+		
	Kreatinin	-	-	-	-	-	+	+	
	Kalium	-	-	-	-	-	+	-	+
V3	Hydronephrose	-							
	Nekrose	-	-						
	Hypertrophie	-	-	-					
	Entzündung	-	-	+	-				
	Gewicht	-	-	-	-	-			
	Harnstoff-Nr	-	-	+	-	-	-		
	Kreatinin	+	-	-	-	-	+	+	
	Kalium	-	-	-	-	-	-	+	+
V4	Hydronephrose	-							
	Nekrose	-	-						
	Hypertrophie	-	-	-					
	Entzündung	-	-	-	-				
	Gewicht	+	-	+	-	-			
	Harnstoff-N	+	-	-	-	-	-		
	Kreatinin	+	-	-	-	-	+	+	
	Kalium	+	-	-	-	+	+	-	+

6. Literaturverzeichnis

(1) Aichinger, F., G. Giss, G. Vogel — Neue Befunde zur Pharmakodynamik von Bioflavonoiden und des Roßkastanien-Saponins Aescin als Grundlage ihrer Anwendung in der Therapie. Arzneimittelforschung (Drug Research) 14 (1964) S. 892 - 96

(2) Andrassy, K., E. Ritz, W. Trobisch, und T. Andrassy — Medikamentös induzierte hämorrhagische Diathese in der Urämie. Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 2247 - 49

(3) Armsen, T. R., R. Joppich, G. Schubert, und H. H. Edel — Single nephron study of intrarenal urea handling in experimental pyelonephritis. Res. exp. Med. 165 (1975) 141 - 52

(4) Brandis, M., H. P. Krohn, G. Offner, D. Onken, und J. Brodehl — Akutes Nierenversagen nach Schädel-Hirn-Trauma bei drei Kindern. Dtsch. med. Wschr. 100 (1975) 1244 - 47

(5) Ganong, W. F. — Medizinische Physiologie. Springer Verlag.

(6) Gemählich, M., und H. D. Derbacher — Vitalmikroskopische Studien der Aescinwirkung auf die Gefäßreaktionen nach Histamin. Ärztliche Forschung 19 (1965) 98 - 100

(7) Grunst, J., M. Teilken, J. Holl, G. Schubert, J. Eisenburg, H. Dobbelstein — Stoffwechseländerungen nach Ammoniakbelastung an der perfundierten, urämischen Rattenleber. Verhandlungen der Dt. Ges. f. inn. Med. 81 Bd. S. 958 - 61

(8) Hagemann, E. — Ratte und Maus, Versuchstiere in der Forschung. Walter de Gruyter Verlag, Berlin 1960

(9) Hellberg, K., W. Ruschewski, R. de Vivie — Medikamentös bedingtes postoperatives Nierenversagen nach herzchirurgischen Eingriffen. Thoraxchirurgie 23 (1975) 396 - 99

(10) Hemmer, R. — Liquorüber- und -unterdrucksyndrome. M. Kurse ärztliche Fortbildung Nr. 10 (1961) 616 - 22

(11) Hemmer, R., und E. Diezemann — Die Wirkung des Roßkastaniensaponins Aescin auf den Liquordruck. Arch. f. Psychiatr. und Zschr. f. d. ges. Neurol. 203 (1962) 407 - 14

(12) Kennedy, W. Ph. — The influence of blood serum and of sugars on haemolysis. Biochem. J. 19 (1925) 318

(13) Klose, P., K. Pistor — Posttraumatisches Nierenversagen bei 2 Kindern nach Beta-Aescin-Therapie. Münchn. med. Wschr. 118 (1976) Nr. 22, 719 - 20

(14) Kollmann, W. — Gefahren bei der Überdosierung von Aescin im Kindesalter. Tagung der süddeutschen Kinderärzte, Bad Wiessee Juni 74

(15) Krempien, B., E. Ritz, K. Ditzen, und G. Hudelmeier — Über den Einfluß der Niereninsuffizienz auf Knochenbildung und Knochenresorption. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 355 (1972) 354 - 66

(16) Krempien, B., und E. Ritz — Experimentelle mikromorphometrische Untersuchungen zur urämischen Osteodystrophie. Verh. dtsch. Ges. Path. 54 (1970) 397 - 402

(17) Krempien, B., E. Ritz, K. Schrecker, und M. Wanke — Magenschleimhautveränderungen bei experimenteller Urämie. Z. Gastroenterologie 9 (1971) 639 - 45

(18) Krempien, B., E. Ritz — Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der Osteopathie bei Urämie. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 77 (1971) 249 - 52

(19) Lorenz, D., und M. L. Marek — Das therapeutisch wirksame Prinzip der Roßkastanie. 1. Mitteilung: Aufklärung des Wirkstoffes. Arzneimittelforschung 10 (1960) Heft 4, 1 - 27

(20) Makrigiannis, D., und A. Gaca — Ein neuer Weg zur Behandlung des Ureterverschlusses durch Harnsäuresteine. Z. f. Therapie, Heft 7 (1970) 409 - 18

(21) Michael, R. J. — Zur Behandlung entzündlicher Ödeme bei bauchchirurgischen Eingriffen. Therapie der Gegenwart 111, Heft 11 (1972) 1623 - 30

(22) Morrison, A. B. — Experimental chronic renal insufficiency. Meth. A chiev. exp. Path. 1 (1966) 455 - 75

(23) Nieth, H. — "Niere" in Bock, H.: Pathophysiologie. Thieme Verlag

(24) Patt, P., W. Winkler — 2. Mitteilung: zur Chemie des Wirkstoffes. Arzneimittelforschung (Drug Res.) 10, Heft 4 (1960) 28 - 33

(25) Ponder, E. — The inhibitory effect of blood serum on haemolysis. Proc. Roy. Soc. London 95, 42 (1923)

(26) Preziosi, P., P. Manca — Die Antiödem- und die antiflammatorische Wirkung von Aescin und ihre Beziehung zur Hypophysen-Nebennieren-Achse. Arzneimittelforschung 15, Heft 4 (1965) 404 - 12

(27) Ritz, E., B. Krempien, M. Wanke, M. Ziegler, G. Wesch, U. Torner — Klinische und experimentelle Untersuchungen zur urämischen Gastritis. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 77 (1971) 220 - 24

(28) Ritz, E. — Experimentelle Untersuchungen zum intestinalen Calciumtransport bei Urämie. Z. ges. exp. Med., Bd. 152 (1970) 313 - 24

(29) Ritz, E., K. Andrassy, B. Krempien, U. Keller — Knochenstoffwechsel bei metabolischer Acidose. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 77 (1971) 252 - 55

(30) Rothkopf, M., G. Vogel, W. Lang, E. Leng — Animal experiments on the Question of the Renal Toleration of the Horse Chestnut Saponin Aescin. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 27 (I) Nr. 3 (1977) 598 - 605

(31) Siering, H. — Permeabilitätsbeeinflussungen des Ehrlichschen Mäuse-Ascites-Carcinoms. Naturwissenschaften 49 (1962) 499

(32) Siering, H. — Die Permeabilität von Zellmembranen für Ionen unter dem Einfluß von Aescin. Arzneim.-Forsch. 12 (1962) Heft 4, 376 - 78

(33) Siering, H. — Permeabilitätsstudien mit Aescin am Ehrlichschen Mäuse-Ascites-Carcinom. Naturwissenschaften 51, Heft 11 (1964) 273

(34) Siering, H. — Aescinwirkung auf das Ehrlichsche Mäuse-Ascites-Carcinom. Naturwissenschaften 51, Heft 11 (1964) 272

(35) Uebel, H., P. Patt — Zur Toxikologie des Wirkstoffes (4. Mitt.) Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 10, Heft 4 (1960) 51 - 65

(36) Vogel, G., M. L. Marek, R. Oertner — Untersuchungen zum Mechanismus der therapeutischen und toxischen Wirkung des Roßkastaniensaponins Aescin. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 20 (1970) 699 - 703

(37) Vogel, G., H. Uebel — Zur Frage von Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus (3. Mitt.) Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 10, Heft 4 (1960) 34 - 49

(38) Vogel, G., M. L. Marek — Zur Pharmakologie einiger Saponins. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 12 (1962) 815 - 25

(39) Wilhelm, K., Ch. Feldmeier — Postoperative und posttraumatische Ödemprophylaxe und -therapie. Med. Klinik, Heft 51/52 (1975) 2079 - 83

7. Lebenslauf

Ich, Jürgen Peter Werner Dressler wurde am 9. Mai 1945 als Sohn der Eheleute Hannelore Dressler, geb. Srocke und Peter Dressler im Kloster Schweiklberg, Gemeinde Alkofen/Vilshofen als erstes von vier Kindern geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1951 bis 1956 in Hengersberg, die Oberrealschule in Deggendorf von 1956 bis November 1958. Nach unserem Umzug in die Landeshauptstadt München ging ich bis zum Abitur im Jahre 1965 auf die Gisela-Oberrealschule. Es folgten 2 Jahre im schweren Pionier-(Lehr)-Regiment München der Bundeswehr und nach der Entlassung als Leutnand der Reserve der Beginn des Studiums der Physik an der Technischen Hochschule München zum Wintersemester 1967/68. Nach einem Wechsel an die Universität München brach ich 1971 das Physikstudium ab und studiere seit dem Wintersemester 1971/72 Humanmedizin in München.

Am 2. Juli 1976 verheiratete ich mich mit Dr. med. Ingrid Zimmer aus Berlin.

Seit Bestehen des II. Teils des Staatsexamens nach der Approbationsordnung für Ärzte absolviere ich mein praktisches Jahr: Innere Medizin an der II. Med. im Klinikum Großhadern, Chirurgie mit Kinderchirurgie im Krankenhaus München-Schwabing und zur Zeit Pädiatrie in der Kinderpoliklinik, Pettenkoferstraße.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Privatdozenten Dr. Wilhelm für die Überlassung des Themas und die Anregungen zur Gestaltung der Arbeit.

Besonderen Dank schule ich Herrn Professor Dr. Prechtel, der die Befundung der histologischen Präparate übernommen hat, und Frau Kehoe für die Herstellung der Schnitte.

Frau Schubert danke ich an dieser Stelle für die Einweisung in die chirurgische Technik und die wertvollen Literatur-Hinweise.

Den Assistentinnen des klinisch-chemischen Labors, vor allem Fräulein Scherr, bin ich zu besonderem Dank für die Bestimmung der Laborwerte verpflichtet.

Schließlich danke ich den Tierpflegern, in deren Obhut sich Ratten unserer Versuchsreihe befanden.